



**OPTIMASI TWEEN 80 DAN LESITIN DALAM SEDIAAN
NANOEMULSI IBUPROFEN**

SKRIPSI

Oleh:

Zulaikha Permata Swardini

NIM 152210101024

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



**OPTIMASI TWEEN 80 DAN LESITIN DALAM SEDIAAN
NANOEMULSI IBUPROFEN**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Zulaikha Permata Swardini

NIM 152210101024

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

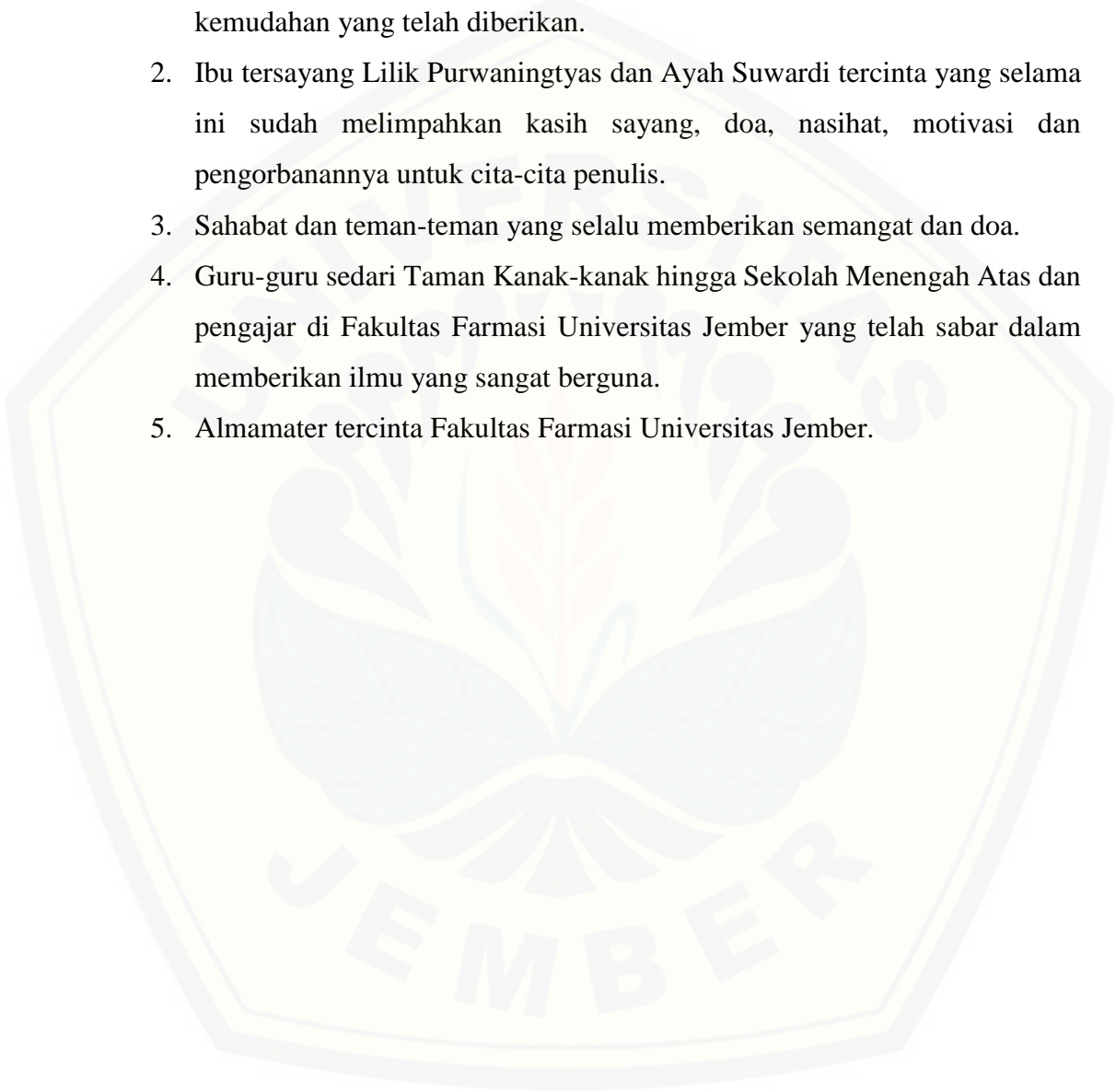
UNIVERSITAS JEMBER

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya serta segala kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan.
2. Ibu tersayang Lilik Purwaningtyas dan Ayah Suwardi tercinta yang selama ini sudah melimpahkan kasih sayang, doa, nasihat, motivasi dan pengorbanannya untuk cita-cita penulis.
3. Sahabat dan teman-teman yang selalu memberikan semangat dan doa.
4. Guru-guru sedari Taman Kanak-kanak hingga Sekolah Menengah Atas dan pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah sabar dalam memberikan ilmu yang sangat berguna.
5. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”

(QS. Al Isyirah : 5).

“Jika kau tak suka sesuatu, ubahlah! Jika kau tak bisa mengubahnya maka
rubah cara pandangmu tentangnya.”

(Maya Angelou)

“To Infinity and Beyond”

(Buzz Lightyear)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Zulaikha Permata Swardini

NIM : 152210101024

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Tween 80 dan Lesitin dalam Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 22 Juli 2019

Yang menyatakan,

Zulaikha Permata Swardini

152210101024

SKRIPSI

**OPTIMASI TWEEN 80 DAN LESITIN DALAM SEDIAAN NANOEMULSI
IBURPOFEN**

Oleh:

Zulaikha Permata Swardini

NIM 152210101024

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Tween 80 dan Lesitin dalam Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen” karya Zulaikha Permata Swardini telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 22 Juli 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198401242008011001

Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.
NIP. 197607242001121006

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt
NIP. 197910032003122001

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Tween 80 Dan Lesitin Dalam Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen;

Zulaikha Permata Swardini, 152210101024; 2019; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug (NSAID) merupakan golongan obat antiinflamasi yang dapat mengatasi nyeri pada inflamasi (Islamiaty dkk., 2018). Ibuprofen merupakan salah satu obat golongan NSAID yang digunakan untuk mengatasi nyeri serta inflamasi pada penyakit *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Garzón dan Martínez, 2004). Penggunaan ibuprofen secara per-oral dapat menyebabkan tukak lambung, pendarahan gastrointestinal, mual, dan diare maka rute transdermal yang merupakan rute pemberian obat melalui kulit dianggap efektif untuk mengurangi *first-pass metabolism* sehingga dapat mengurangi efek samping obat dan juga bisa meningkatkan kepatuhan dari pasien (Aggarwal dkk., 2014).

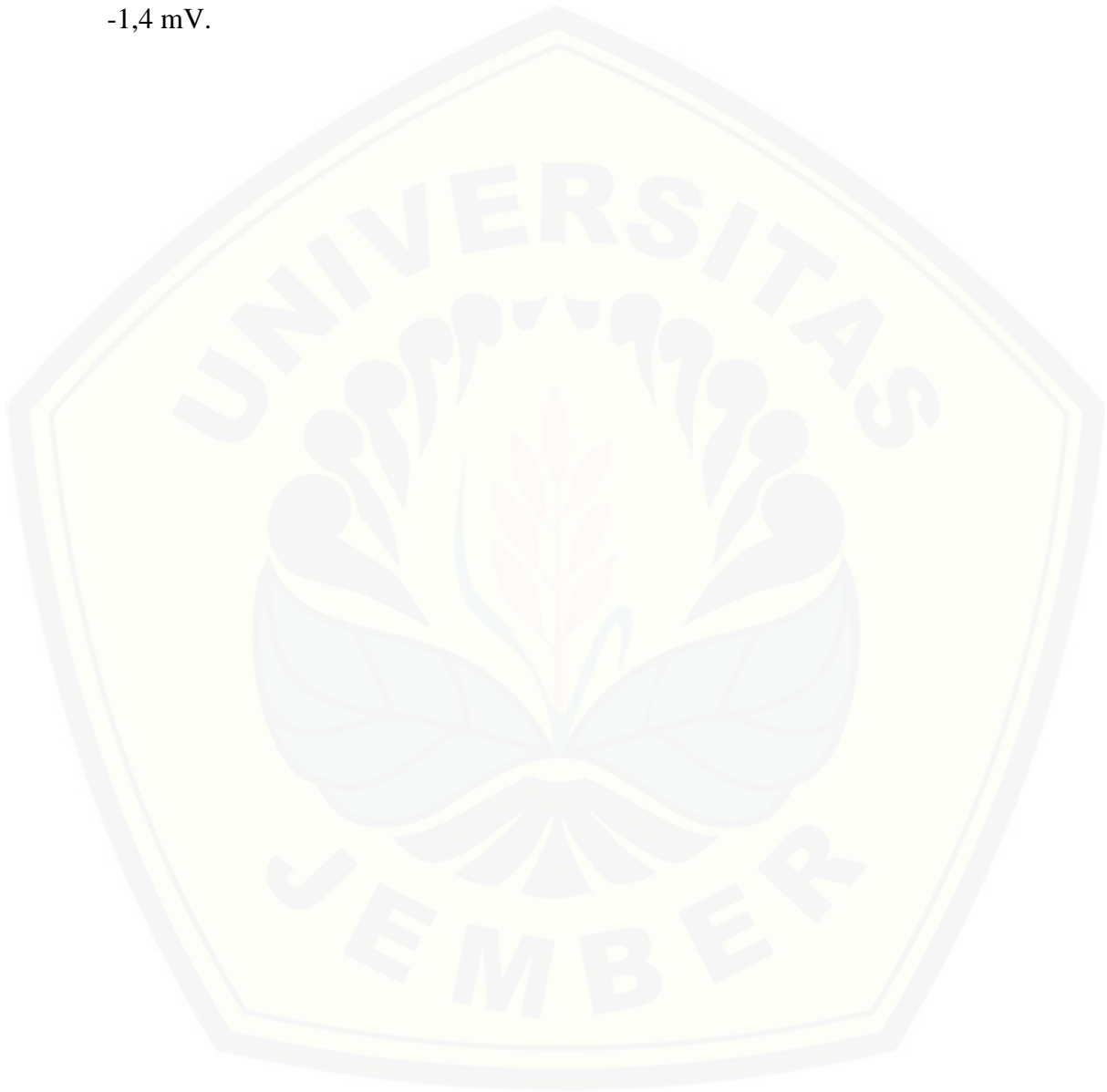
Ibuprofen dapat dikatakan memenuhi syarat untuk sediaan transdermal karena mempunyai bobot molekul 206,3 dalton, LogP 3,6, serta tidak mengiritasi jika digunakan melalui kulit (Beetge dkk., 2000). Melihat dari karakteristiknya, ibuprofen termasuk golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yang berarti obat memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitasnya tinggi (Sweetman, 2009), sediaan transdermal yang cocok untuk ibuprofen guna menutupi kelemahan ibuprofen dalam hal kelarutannya ialah nanoemulsi.

Nanoemulsi termasuk sistem yang stabil secara termodinamika yang tersusun dari dua fase yang bercampur, yaitu fase minyak dan fase air (Muzaffar dkk., 2013). Pembentukan sistem nanoemulsi minyak dalam air (O/W) atau air dalam minyak (W/O) memerlukan tiga komponen penting yaitu fase air, fase minyak, serta surfaktan (Schwarz dkk., 2012). Dalam penelitian ini fase minyak yang dipakai ialah minyak anisi, surfaktannya menggunakan Tween 80 dan Lesitin, dan fase airnya menggunakan akuades.

Nanoemulsi yang memiliki karakteristik yang baik dapat dilihat dari beberapa faktor, yaitu organoleptis dari sediaan, pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas pada sediaan nanoemulsi. Kombinasi surfaktan dengan nilai HLB tinggi dan rendah penting dilakukan untuk mendapatkan formulasi nanoemulsi yang baik (ICI Americas Inc, 1980), maka mengkombinasikan Tween 80 dengan HLB 15 dengan Lesitin yang memiliki HLB 4 diharapkan menghasilkan nanoemulsi yang baik dengan ukuran partikel yang lebih kecil, dan lebih stabil.

Hasil pengujian organoleptis didapatkan hasil warna berbeda pada tiap formula, formula F1 berwarna putih kuning terang, formula FA kuning terang, formula FB putih kuning, formula FAB kuning, ke empat formula beraroma khas tween dan jernih. Hasil pengujian pH menunjukkan Formula A>Formula AB>Formula B>Formula 1 dengan nilai pH berturut-turut 5.65, 5.59, 5.22, 5.15. Hasil pengujian dari transmittan menunjukkan Formula B>Formula 1>Formula A>Formula AB dengan nilai transmittan (%) berturut-turut 99.473, 99.263, 99.253, 99.110. Hasil pengujian viskositas menunjukkan Formula 1>Formula AB>Formula A>Formula B dengan nilai viskositas (m.Pas) berturut-turut 3.696, 3.663, 3, 2.11. Pengujian stabilitas dilihat berdasarkan 3 respon yaitu pergeseran pH, pergeseran transmittan, dan pergeseran viskositas. Hasil pergeseran pH menunjukkan Formula A>Formula AB>Formula B>Formula 1 dengan nilai pergeseran pH berturut-turut 0.54, 0.32, 0.23, 0.14. Hasil pergeseran transmittan menunjukkan Formula A>Formula 1>Formula AB>Formula B dengan nilai pergeseran transmittan berturut-turut 0.99, 0.72, 0.68, 0.52. Hasil pergeseran viskositas menunjukkan Formula 1>Formula A>Formula AB>Formula B dengan nilai pergeseran viskositas berturut-turut 1.303, 0.489, 0.375, 0.273. Hasil dari pengujian pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas (pergeseran pH, transmittan, viskositas) ini kemudian dianalisis dengan menggunakan *software Design Expert* 11.0. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu terdapat 6 solusi dengan formula terpilih FB sebagai formula optimum. Formula optimum FB ini kemudian diuji Verifikasi dan Karakterisasi. Hasil uji Verifikasi didapatkan hasil tidak berbeda bermakna antara hasil percobaan dengan

prediksi dari *software Design Expert* 11.0 yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi $>0,05$. Hasil uji tipe nanoemulsi dihasilkan tipe minyak dalam air dengan ukuran droplet nanoemulsi sebesar 13 nm dan distribusi partikel tergolong monodispersi dengan nilai 0,231. Hasil uji *zeta potential* didapatkan hasil sebesar -1,4 mV.



PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat-Nya serta kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Tween 80 dan Lesitin dalam Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen. Skripsi ini digunakan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia, serta petunjuk sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. Kedua orang tua penulis Ibu tersayang Lilik Purwaningtyas dan Ayah tercinta Suwardi yang telah mencurahkan kasih sayang dan dukungannya untuk kesuksesan penulis.
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si.,M.Farm.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Bapak Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt.. dan bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si. selaku Dosen Pembimbing atas kesabaran, waktu, tenaga dan pikiran yang telah diberikan selama membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Lusya Oktora R. K. S, S.F., M.Sc., Apt dan ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji atas waktu, kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta segenap karyawan yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam banyak hal selama studi.

7. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Titin Nur Farida selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini.
8. Adik tersayang Gusfiana Dwi Swardiyanti, Hanna Safitri Putri Mulia, Hanne Safitri Putri Mulia, terimakasih atas waktu yang diberikan untuk memberi semangat dan memberi dorongan untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
9. Tim Blank-Group Navisa Noor Haifa, Ni Made Ayu Kartini Dewi, terimakasih atas segala kerja sama dan bantuan kalian sejak menentukan judul hingga selesainya tugas akhir ini.
10. Teman-teman seperjuangan Farmasetika Ulfia, Eril, Bagus, Yoga, Yessika, Ulfi, Dian, Dindha, Riska, Lina, Taffana, Fara, Firda, Lala, Elif, Cholista, Navisa, Septi, Nini dan Ingga atas kebersamaan, bantuan, canda tawa saat penelitian.
11. Keluarga besar UKSM ESSENSI terimakasih atas dukungan, ilmu dan doanya.
12. Sahabat sejak lama Fatna Hendry Ayuneida, dan Nadia Salsabila yang sudah seperti saudara kandung penulis, terimakasih atas kebersamaan dan nasehat untuk penulis.
13. Sahabat Fitri Nurussani Aulia, dan Navisa Noor Haifa, untuk doa, semangat, dukungan, canda dan tawa yang diberikan untuk penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan tugas akhir dengan baik.
14. Sahabat Retno Ayunita, Septi Orbita, Asmaradita Nourisha, Tiara Eka, Zuliana Nurvidiati, Ismayaning Putri, Zharah Ichtiar Hamzah, Romannyta Fitriatama, Allica Fury, Cindy Karyaning, Mutiara, Mardina Tesalonika, Listya Ernisa yang selalu memberi masukan dan dorongan untuk penulis.
15. Kawan “Tadarusan Kampay” atas kebersamaannya selama 4 tahun di jember, terimakasih selalu memberi semangat untuk penulis.

16. Sahabat Ranggi Rexa Vigor Santoso, terimakasih atas segala bentuk dukungan yang diberikan sehingga penulis bisa menyelesaikan tugas akhir ini.
17. Teman-teman seperjuangan Aksel'4 yang selalu memberi doa untuk penulis.
18. Teman-teman seperjuangan Libitum, terutama kelas Farmasi A angkatan 2015, terimakasih tanpa kalian penulis tidak akan punya cerita semasa kuliah.
19. Keluarga KKN 115, desa Purnama, Kabupaten Bondowoso terimakasih untuk kerja sama, pengalaman dan pelajaran berharga selama ditempat pengabdian
20. Guru-guru sejak bersekolah di TK Artha Kencana I, SDN Sukorame 4, SMPN 8 Kediri, SMAN 7 Kediri, terima kasih untuk ilmu bermanfaat yang telah diberikan kepada penulis.
21. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Hanya terima kasih yang dapat penulis ucapkan untuk kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Kritik dan saran penulis harapkan untuk kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 22 Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Kulit	5
2.1.1 Fisiologi Kulit	5
2.1.2 Struktur Kulit	5
2.2 Tinjauan Transdermal.....	7
2.3 Tinjauan Nanoemulsi	8
2.3.1 Nanoemulsi	8
2.3.2 Komponen Nanoemulsi.....	9
2.3.3 Evaluasi Nanoemulsi.....	11
2.4 Tinjauan Bahan	14
2.4.1 Ibuprofen	14
2.4.2 Minyak Anisi.....	14

2.4.3	Benzil Alkohol	15
2.4.4	Tween 80.....	15
2.4.5	Lesitin.....	16
2.5	Desain Faktorial	17
BAB 3.	METODOLOGI PENELITIAN.....	18
3.1	Rancangan Penelitian.....	18
3.2	Alat dan Bahan	18
3.2.1	Alat.....	18
3.2.2	Bahan.....	18
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.4	Prosedur Penelitian	19
3.5	Analisis Data	25
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1	Formulasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen	26
4.2	Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen	27
4.2.1	Pengamatan Organoleptis Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen.....	27
4.2.2	Uji pH Nanoemulsi Ibuprofen.....	28
4.2.3	Uji Transmittan Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen.....	32
4.2.4	Uji Viskositas Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen	36
4.2.5	Uji Stabilitas Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen	40
4.3	Formula Optimum	51
4.4	Karakteristik Formula Optimum	53
4.4.1	Organoleptis Formula Optimum	53
4.4.2	Karakteristik pH Formula Optimum	54
4.4.3	Karakteristik Transmittan Formula Optimum.....	54
4.4.4	Karakteristik Viskositas Formula Optimum	55
4.4.5	Tipe Nanoemulsi	55
4.4.6	Ukuran Droplet dan Distribusi Partikel	56
4.4.7	<i>Zeta Potential</i>	57
4.5	Verifikasi Formula Optimum.....	57
BAB 5.	PENUTUP.....	59
5.1	Kesimpulan	59

5.2	Saran.....	59
	DAFTAR PUSTAKA.....	60
	LAMPIRAN.....	66



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2 1 Perbedaan nanoemulsi dan emulsi konvensional.....	8
Tabel 2.2 Tabel surfaktan beserta nilai HLB.....	11
Tabel 2.3 Tabel Sifat Fisika dan Kimia Lesitin	17
Tabel 3.1 Susunan Batas Desain Faktorial	20
Tabel 3.2 Rancangan Desain Faktorial	20
Tabel 3.3 Rancangan Formula Nanoemulsi	21
Tabel 4.1 Profil Organoleptis Nanoemulsi Ibuprofen	28
Tabel 4.2 Hasil Uji Respon pH	30
Tabel 4.3 Hasil Perhitungan Efek Faktor Respon pH	32
Tabel 4.4 Hasil Uji Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen	33
Tabel 4.5 Hasil Perhitungan Efek Faktor Respon Transmitan	36
Tabel 4.6 Hasil Uji Respon Viskositas	37
Tabel 4.7 Hasil Perhitungan Efek Faktor Respon Viskositas.....	40
Tabel 4.8 Hasil Uji Pergeseran pH Nanoemulsi Ibuprofen.....	41
Tabel 4.9 Hasil Perhitungan Efek Faktor Respon Pergeseran pH.....	43
Tabel 4.10 Hasil Uji Pergeseran Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen	44
Tabel 4.11 Hasil Efek Faktor Respon Pergeseran Transmitan.....	47
Tabel 4.12 Hasil Uji Pergeseran Viskositas.....	48
Tabel 4.13 Hasil Efek Faktor Respon Pergeseran Viskositas	50
Tabel 4.14 Formula Optimum	53
Tabel 4.15 Hasil Uji Organoleptis Formula Optimum.....	54
Tabel 4.16 Hasil Uji pH Formula Optimum	54
Tabel 4.17 Hasil Uji Transmitan Formula Optimum.....	55
Tabel 4.18 Hasil Uji Viskositas Formula Optimum.....	56
Tabel 4.19 Hasil Verifikasi Formula Optimum.....	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Anatomi Kulit	6
Gambar 2.2 Struktur Kimia Ibuprofen	14
Gambar 2.3 Struktur Benzil Alkohol	15
Gambar 2.4 Struktur Tween 80	16
Gambar 2.5 Struktur Lesitin	17
Gambar 3.1 Skema Tahapan Pembuatan Nanoemulsi Ibuprofen	22
Gambar 4.1 Hasil Pembuatan Nanoemulsi Ibuprofen.....	27
Gambar 4.2 Grafik Respon pH.....	30
Gambar 4.3 <i>Contour Plot</i> Respon pH.....	32
Gambar 4.4 Grafik Respon Transmitan	35
Gambar 4.5 <i>Contour Plot</i> Respon Transmitan.....	36
Gambar 4.6 Grafik Respon Viskositas.....	39
Gambar 4.7 <i>Contour Plot</i> Respon Viskositas	40
Gambar 4.8 Grafik Pergeseran pH	43
Gambar 4.9 <i>Contour Plot</i> Pergeseran pH	44
Gambar 4.10 Grafik Pergeseran Transmitan.....	46
Gambar 4.11 <i>Contour Plot</i> Pergeseran Transmitan	47
Gambar 4.12 Grafik Pergeseran Viskositas	49
Gambar 4.13 <i>Contour Plot</i> Pergeseran Viskositas.....	50
Gambar 4.14 <i>Overlay Plot</i> Formula Optimum	53

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A Nilai Respon pH Nanoemulsi Ibuprofen	66
Lampiran B Nilai Respon Transmittan Nanoemulsi Ibuprofen	66
Lampiran C Hasil Pengukuran dan Perhitungan Bobot Jenis dan Viskositas	67
Lampiran D Pengukuran Stabilitas.....	72
Lampiran E Analisis Data.....	73
Lampiran F Hasil Uji Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen	77
Lampiran G Hasil <i>Design Expert</i> 11.0.....	80
Lampiran H Hasil Uji <i>T-Test</i>	100
Lampiran I Sertifikat <i>Particle Size Analyzer</i>	105
Lampiran J Sertifikat <i>Zeta Potential</i>	108
Lampiran K Sertifikat Bahan Aktif Ibuprofen	110
Lampiran L Dokumentasi Uji.....	111

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug (NSAID) merupakan golongan obat antiinflamasi yang dapat mengatasi nyeri pada inflamasi (Islamiaty dkk., 2018). Ibuprofen merupakan salah satu obat golongan NSAID yang digunakan untuk mengatasi nyeri serta inflamasi pada penyakit *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Garzón dan Martínez, 2004). Ibuprofen memiliki efek samping yang relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan obat golongan NSAID lain seperti indometasin dan aspirin. Namun, penggunaan ibuprofen secara per-oral dapat menyebabkan tukak lambung, diare, mual, serta pendarahan gastrointestinal (Jorge dkk., 2011).

Rute transdermal merupakan rute pemberian obat melalui kulit, rute tersebut dianggap efektif untuk mengurangi *first-pass metabolism* sehingga dapat mengurangi efek samping obat dan juga bisa meningkatkan kepatuhan dari pasien (Aggarwal dkk., 2014). Beberapa penyakit inflamasi sering terjadi di bagian permukaan tubuh, maka sediaan transdermal menjadi pilihan utama untuk memberikan efek lokal yang cepat (Arellano dkk., 1999).

Obat yang diformulasikan menjadi sediaan transdermal harus memenuhi beberapa syarat, yaitu memiliki koefisien partisi (Log P) 1-4, berat molekul <500 dalton, efektif dalam dosis kecil, memiliki titik lebur <200°C dan tidak mengiritasi kulit (Thomas & Finnin, 2004). Ibuprofen dapat dikatakan memenuhi syarat untuk sediaan transdermal karena mempunyai bobot molekul 206,3 dalton, LogP 3,6, serta tidak mengiritasi jika digunakan melalui kulit (Beetge dkk., 2000). Penelitian sebelumnya terkait penggunaan ibuprofen sebagai bahan aktif dalam sediaan transdermal pernah dilakukan, yaitu sebesar 50 mg atau 0.05 g (Rasool dkk., 2010).

Obat yang akan diformulasikan menjadi suatu sediaan tentunya memiliki masalah yang beraneka ragam, salah satunya ialah perihal kelarutannya. Kelarutan obat menjadi sangat berpengaruh karena jika kelarutan suatu obat rendah maka bioavailabilitasnya dalam tubuh menjadi rendah. Melihat dari karakteristiknya,

ibuprofen termasuk golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yang berarti obat memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitasnya tinggi (Sweetman, 2009). Dari berbagai masalah dapat ditemukan dalam formulasi ibuprofen seperti kelarutannya yang rendah, efek sampingnya pada gangguan gastrointestinal, maka sediaan transdermal yang dipilih untuk ibuprofen ialah nanoemulsi.

Nanoemulsi merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang berpotensi meningkatkan penetrasi obat dalam menembus lapisan epidermis kulit (Fanun, 2008), dan nanoemulsi dipilih untuk ibuprofen karena dapat menutupi kelemahan ibuprofen dalam hal kelarutannya. Ada beberapa permasalahan di setiap pengembangan produk obat, antara lain persiapan yang sulit, kelarutan yang rendah, bioavailabilitas yang jelek, efek samping yang berbahaya, serta harga yang terlalu mahal (Muller dan Keck, 2004), sedangkan dengan dibuat sediaan nanoemulsi dapat berfungsi sebagai pembawa untuk sistem pengiriman obat dengan persiapan yang mudah, dapat memperbaiki kelarutan yang rendah, serta biaya yang relatif murah.

Nanoemulsi termasuk sistem yang stabil secara termodinamika yang tersusun dari dua fase yang bercampur, yaitu fase minyak dan fase air (Muzaffar dkk., 2013). Fase terdispersi lipofilik atau hidrofilik (nanoemulsi O/W atau W/O) dapat ditentukan sesuai obat yang digunakan. Pembentukan sistem nanoemulsi minyak dalam air (O/W) atau air dalam minyak (W/O) memerlukan tiga komponen penting yaitu fase air, fase minyak, serta surfaktan (Schwarz dkk., 2012). Surfaktan adalah komponen penting yang membuat fase internal bisa terdispersi secara merata kemudian menahannya agar dispersi tidak bersatu dengan cara menurunkan tegangan antarmuka dua zat yang tidak saling campur (Cho dkk., 2008).

Penelitian ini menggunakan kombinasi dari dua surfaktan, yaitu Tween 80 dan Lesitin. Tween 80 dipilih karena termasuk surfaktan non-ionik yang tidak mengiritasi serta tidak beracun (Raymond dkk, 2009). Karakterisasinya yang sesuai yaitu memiliki HLB 15,0 menyebabkan Tween 80 sering digunakan sebagai surfaktan dalam sediaan nanoemulsi. Pemilihan Lesitin sebagai surfaktan karena Lesitin termasuk surfaktan yang tidak toksik dan tidak iritan (Hoeller dkk., 2009),

selain itu Lesitin merupakan surfaktan pemilik HLB 4 yang berarti cenderung larut dalam air, penggunaan surfaktan Lesitin secara tunggal tidak disarankan karena sifatnya yang cenderung larut air/hidrofilik (Jufri dkk., 2006). Kombinasi surfaktan dengan nilai HLB tinggi dan rendah penting dilakukan untuk mendapatkan formulasi nanoemulsi yang stabil (ICI Americas Inc, 1980), maka mengkombinasikan Tween 80 dengan HLB 15 dengan Lesitin yang memiliki HLB 4 diharapkan menghasilkan nanoemulsi yang baik dengan ukuran partikel yang lebih kecil serta lebih stabil.

Metode yang digunakan untuk menentukan formula optimum dalam penelitian ini adalah desain faktorial. Desain faktorial merupakan aplikasi dari persamaan regresi yang dapat menunjukkan model hubungan antara dua atau lebih variabel bebas dengan variable respon, desain ini juga digunakan sebagai determinasi interaksi antar faktor yang digunakan. Dengan begitu efek konsentrasi dari tiap faktor dapat terlihat (Yuliani, 2005).

Penelitian ini digunakan untuk mengembangkan formula sediaan nanoemulsi ibuprofen. Setiap formula akan dibandingkan untuk menentukan sediaan nanoemulsi yang memiliki karakteristik yang baik. Evaluasi dalam penelitian ini berupa uji secara fisik meliputi organoleptis, pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas pada sediaan nanoemulsi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh Tween 80 dan Lesitin serta interaksinya terhadap pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas sediaan nanoemulsi ibuprofen?
2. Bagaimanakah formula optimum Tween 80 dan Lesitin dalam sediaan nanoemulsi ibuprofen?
3. Bagaimanakah karakteristik nanoemulsi yang dihasilkan dari formula optimum nanoemulsi ibuprofen?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh Tween 80 dan Lesitin serta interaksinya terhadap sifat fisik dalam sediaan nanoemulsi ibuprofen.
2. Mengetahui pengaruh Tween 80 dan Lesitin serta interaksinya terhadap sediaan nanoemulsi ibuprofen.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi Tween 80 dan Lesitin pada sediaan nanoemulsi ibuprofen

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memperoleh data ilmiah perbandingan dari Tween 80 dan Lesitin dalam formulasi nanoemulsi ibuprofen. Hasil data formula yang optimum dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi nanoemulsi ibuprofen sebagai sistem penghantaran obat yang baik.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ terluas pada tubuh karena menutupi area seluas $1.67m^2$ pada tubuh dengan berat totalnya sebesar 4.5 kg, dengan letaknya yang berada diluar tubuh, maka kulit memiliki berbagai macam fungsi, antara lain (Seloane, 2003) :

a. Sebagai perlindungan

Kulit memiliki fungsi sebagai perlindungan tubuh dari serangan mikroorganisme, atau zat-zat kimia berbahaya yang dapat mengiritasi, serta paparan dari sinar ultraviolet

b. Sebagai ekskresi dan metabolisme

Ada beberapa unsur yang dapat diekskresi melalui kulit, diantaranya ialah air, ion-ion seperti Na, serta zat-zat berlemak lainnya. Sedangkan untuk proses metabolismenya kulit dibantu dengan radiasi dari sinar matahari untuk mensintesis vitamin D agar pertumbuhan tulang dapat berkembang dengan baik.

c. Sebagai pengatur suhu tubuh

Dalam hal ini, kulit dibantu oleh kelenjar keringat dan pembuluh darah dalam pengaturan suhu tubuh.

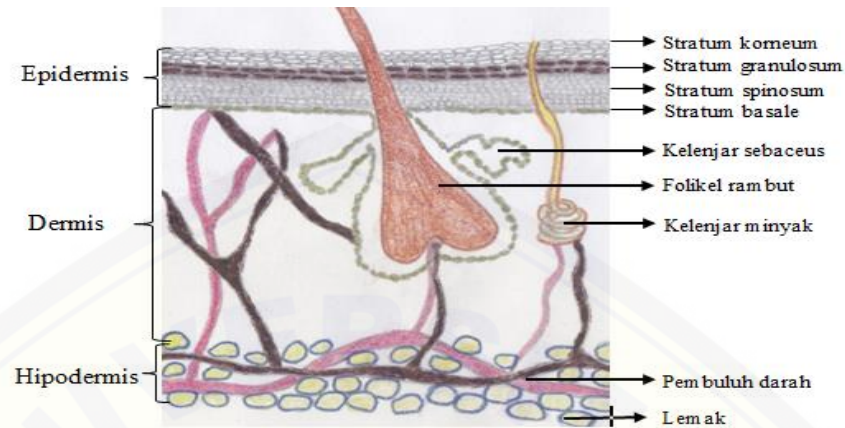
d. Sebagai komunikasi

Kulit sebagai sarana komunikasi tubuh dibantu dengan beberapa stimulus yang dapat diterima oleh kulit yang berkaitan dengan rasa nyeri, suhu panas/dingin, tekanan dan sentuhan.

2.1.2 Struktur Kulit

Kulit sebagai organ terluar dari tubuh memiliki 3 lapisan utama yaitu lapisan epidermis yang terletak dibagian atas dan tersusun atas jaringan epitel, kemudian lapisan dermis yang merupakan lapisan jaringan ikat bawah yang terletak

dibawah epidermis. Untuk lapisan paling bawah ialah lapisan subkutan atau hipodermis (Seloane, 2003). Struktur anatomi kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Struktur Anatomi Kulit (Gaikwad, 2013)

Lapisan epidermis merupakan lapisan kulit paling luar, lapisan ini memiliki ciri-ciri spesifik yaitu tidak mempunyai pembuluh darah serta sel-selnya tertutup rapat. Epidermis dibagi menjadi beberapa lapisan yaitu stratum basal (germinativum) yang letaknya pada jaringan ikat dari lapisan dermis, kemudian lapisan di atasnya adalah sel spina atau tanduk yang biasa disebut stratum spinosum, selanjutnya ada stratum granulosum yang tidak lain merupakan prekursor pembentukan keratin. Terakhir, ada stratum korneum yang merupakan lapisan epidermis paling atas (Seloane, 2003).

Dermis merupakan jaringan satu tingkat dibawah epidermis, lapisan dermis terdiri dari folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (Tranggono & Latifah, 2007)

Lapisan paling bawah yaitu lapisan subkutan atau hipodermis, julukan lain untuk lapisan ini adalah *fasia superficialis*. Lapisan terdalam dari kulit ini mengandung sel lemak, serta memiliki banyak pembuluh darah dan ujung saraf (Seloane, 2003).

2.2 Tinjauan Transdermal

Rute transdermal merupakan rute penghantaran obat melalui kulit. Rute ini mulai banyak dikembangkan karena lebih efektif dibandingkan dengan rute oral, salah satunya ketika ada efek *first-pass metabolism* yang signifikan. Pada rute ini obat akan didisolusi dalam pembawanya kemudian difusi obat ke permukaan kulit serta terpenetrasi melalui lapisan kulit (Walters dan Dekker, 2002).

Penetrasi obat ke kulit pada rute transdermal menggunakan cara difusi pasif, yang nantinya obat akan melalui dua jalur. Jalur yang pertama yaitu transepidermal yang didalamnya dibagi menjadi dua jalur lagi yaitu transeuler dan intraseluler, jika obat melewati jalur transeuler maka obat menembus struktur lipid pada stratum korneum dan sitoplasma dari keratinosit yang mati. Jalur yang kedua adalah jalur transappendageal yang merupakan jalur penetrasi melalui folikel rambut dan kelenjar keringat, jalur ini berperan kecil karena luas permukaan pada jalur ini lebih kecil serta pori-porinya hanya 0.1% dari total permukaan pada kulit (Trommer dan Neubert, 2006; Hemanth kumar, 2012)

Rute transdermal juga bersifat noninvasif, sediaan ini dapat memberikan rilis dalam jangka waktu yang begitu lama (hingga satu minggu) serta dapat meningkatkan kepatuhan dari pasien karena mudah dan tidak mahal (Banga dkk., 2013), selain itu rute transdermal memiliki beberapa keuntungan antara lain:

- a. Tidak adanya fluktuasi pada gastrointestinal
- b. Meningkatkan bioavailabilitas karena bahan aktif langsung masuk ke sistem sirkulasi melalui kulit.
- c. Meningkatkan kepatuhan pasien
- d. Pemberian yang mudah
- e. Meminimalisir trauma dan kerusakan jaringan.

Namun, disamping keuntungan yang menjanjikan dalam penggunaan transdermal, ada beberapa hambatan yang membatasi penggunaan rute ini. Salah satu hambatan yang utama ialah rendahnya penetrasi melalui kulit, karena obat harus menembus 3 lapisan kulit. Suatu obat dapat diberikan melalui rute ini apabila mempunyai berat molekul <500 Dalton, efektif dalam dosis kecil, mempunyai

koefisien partisi (Log P 1-4), titik leburnya $< 200^{\circ}\text{C}$ dan jika digunakan pada kulit tidak mengiritasi (Thomas & Finnin, 2004).

2.3 Tinjauan Nanoemulsi

2.3.1 Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah sediaan yang memiliki ukuran droplet kecil, sekitar 10-1000 nm, dan luas permukaan yang besar (Shah dkk., 2010; Jaiswal dkk., 2015). Ukuran droplet yang kecil membuat nanoemulsi terlihat lebih transparan dan lebih stabil dari pada emulsi konvensional. Berikut beberapa perbedaan nanoemulsi dan emulsi konvensional sebagaimana terlihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Perbedaan nanoemulsi dan emulsi konvensional (Hussan Reza, 2011; McClements, 2012).

Karakteristik	Emulsi	Nanoemulsi	Karakteristik
Ukuran partikel	$> 1\mu\text{m}$	10-1000 nm	Ukuran partikel
Stabilitas	Tidak stabil	Stabil	Stabilitas
Kekeruhan	Keruh	Jernih	Kekeruhan
Pembentukan	Mebutuhkan energi	Spontan	Pembentukan

Nanoemulsi memiliki beberapa kelebihan dalam penggunaannya, antara lain (Jaiswal dkk., 2015) :

- Membantu melarutkan obat yang bersifat lipofilik
- Luas permukaan yang besar mampu membuat penetrasi menjadi lebih efisien dan cepat.
- Tidak terjadi *creaming* atau sedimentasi pada penyimpanannya karena ukuran tetesannya yang sangat kecil sehingga menurunkan gaya gravitasi.
- Nanoemulsi tidak toksik dan tidak mengiritasi, hal ini membuat nanoemulsi cocok untuk diberikan pada kulit.
- Nanoemulsi meningkatkan stabilitas obat dan bioavailabilitasnya

Tidak hanya kelebihan, nanoemulsi juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain (Jaiswal dkk., 2015) :

- a. Untuk zat yang mempunyai titik didih tinggi, jumlah pelarutnya terbatas
- b. Memerlukan surfaktan dengan konsentrasi besar
- c. pH dan suhu dapat mempengaruhi stabilitas.

Sistem penghantaran obat dengan dibentuk nanoemulsi dapat memaksimalkan terapi obat dan meminimalkan efek samping serta reaksi toksik. Nanoemulsi sendiri dapat dibagi menjadi 3 macam yaitu a) air dalam minyak yang memiliki arti bahwa fase air yang terdispersi terus menerus dalam fase minyak, b) minyak dalam air yang memiliki arti bahwa fase minyak terdispersi terus menerus dalam fase air, dan c) nanoemulsi bikontinu (Jaiswal dkk., 2015).

Proses pembuatan nanoemulsi terdapat beberapa faktor yang harus diperhatikan, salah satu yang paling penting adalah konsentrasi dari surfaktan, surfaktan yang dipilih harus bisa menurunkan tegangan antarmuka minyak dengan air, surfaktan yang dipilih harus diperhatikan konsentrasinya supaya mampu menstabilkan droplet sehingga nanoemulsi yang terbentuk menjadi stabil (Ansel dkk., 1989).

2.3.2 Komponen Nanoemulsi

Pembentukan nanoemulsi memiliki beberapa komponen penting, yaitu fase minyak, fase air, dan surfaktan (Umesh dkk., 2012).

a. Fase Minyak

Fase minyak merupakan komposisi dalam nanoemulsi yang sangat berpengaruh pada bahan aktif, terutama pada fase minyak dalam air atau O/W (*oil in water*), karena dapat mempengaruhi ukuran droplet dan stabilitas yang dibentuk. Dalam bentuk minyak dalam air (O/W) biasanya mengandung 5-20% minyak (Singh dkk., 2017). Fase minyak berfungsi sebagai pembawa yang melarutkan obat bersifat lipofilik, selain itu fase minyak juga menentukan fraksi obat lipofilik yang diabsorpsi dan di transportasikan melalui transdermal.

Profil pelepasan dari bahan aktif atau obat mempengaruhi pemilihan fase minyak, selain itu fase minyak berpengaruh pada stabilitas dari nanoemulsi serta permeabilitas dari kulit (Islamiaty dkk., 2018).

b. Surfaktan

Surfaktan adalah suatu zat yang memiliki kemampuan untuk menurunkan tegangan antarmuka dan mencegah agregasi droplet, penurunan tegangan antarmuka dapat dilakukan dengan cara mengurangi gaya tolak-menolak antara cairan yang tidak saling bercampur serta mengurangi gaya tarik-menarik antar molekul yang tidak saling campur (Ansel dkk., 1989).

Secara umum, surfaktan dibagi menjadi 4 golongan, yaitu surfaktan nonionik yang gugus hidrofilnya tidak mempunyai muatan (tween 80, lesitin, PEF, span 80), surfaktan anionik yang bermuatan negatif (garam sulfonat, garam alkana sulfonat), surfaktan kationik yang merupakan pemilik gugus hidrofil kation muatan positif (garam alkil trimethyl ammonium, garam dialkil-dimethyl ammonium), dan yang terakhir surfaktan zwitterionik yang gugusnya bersifat anionik dan kationik tergantung pada pH (*N-dedocylaminoacetic acid*) (Muzaffar dkk., 2013).

Surfaktan menjadi komponen penting dalam nanoemulsi karena jenis, komponen, jumlah, serta HLBnya mempengaruhi karakteristik dari sediaan nanoemulsi (Agrawal dkk., 2012). Nilai HLB (*Hydrophile Lipophile Balance*) merupakan nilai yang menunjukkan kekuatan sifat lipofilik maupun hidrofilik dari masing-masing surfaktan, nilai ini mempengaruhi stabilitas serta karakteristik nanoemulsi. Dalam penggunaannya, surfaktan dapat dikombinasikan dapat juga digunakan secara tunggal, namun surfaktan tunggal tidak mampu menurunkan tegangan antarmuka sehingga perlu mengkombinasikan surfaktan atau di tambah dengan kosurfaktan (Djekic dkk., 2011). Kombinasi dua surfaktan dengan nilai HLB tinggi dan rendah penting dilakukan untuk mendapatkan formulasi nanoemulsi yang stabil (ICI Americas Inc, 1980). Nilai HLB yang rendah cenderung larut dalam minyak, sebaliknya jika nilai HLB tinggi maka cenderung larut dalam air. Tabel nilai HLB surfaktan dapat dilihat dalam Tabel 2.2

Tabel 2.2 Nilai HLB Surfaktan (Pasquali dkk., 2008).

Nama Surfaktan	HLB	Nama Surfaktan	HLB
Glycol Distearate	1	PEG-8 Oleate	11.6
Sorbitan Trioleate	1.8	Polysorbate 20	14.9
Propylene Glycol Isostearate	2.5	Polysorbate 80	15
Lesitin	4	Polysorbate 60	16,7

c. Fase Air

Fase air merupakan bahan yang mempunyai sifat hidrofilik, fase ini juga berpengaruh karena menentukan stabilitas dan pH dari nanoemulsi. Penambahan akuades sebagai fase air sering dilakukan dalam formulasi sediaan nanoemulsi, namun penambahan senyawa buffer juga banyak diteliti dalam berbagai formulasi nanoemulsi (Muzaffar dkk., 2013).

2.3.3 Evaluasi Nanoemulsi

Nanoemulsi yang baik dan stabil dapat diketahui berdasarkan beberapa uji, berikut uji yang dapat dilakukan untuk mengetahui karakteristik sediaan nanoemulsi.

a. Uji organoleptis

Uji organoleptis meliputi penampakan fisik dari sediaan diantaranya ada warna, bau, serta wujud dari sediaan nanoemulsi. Nanoemulsi yang stabil berwujud transparan, jernih, homogen, serta tidak terjadi pemisahan fase.

b. Uji pH

Uji pH diukur menggunakan pH meter dengan cara memasukkan elektroda pH kedalam sampel kemudian tingkat keasamannya (pH) akan ditunjukkan dengan angka pada alat pH meter digital (Purnamasari, 2012). Nanoemulsi harus memiliki pH yang berada dalam rentang pH kulit yaitu 4,5-6,5 agar tidak toksik dan mengiritasi (Depkes RI, 2014).

c. Uji Transmitan

Uji transmitan dilakukan menggunakan spektrofotometri UV dengan panjang gelombang 650 nm serta akuades sebagai blankonya. Jika hasilnya mendekati 100% maka sediaan memenuhi syarat (Yuliani dkk., 2016).

d. Uji viskositas

Uji viskositas dilakukan menggunakan alat viskometer *Oswald*, Ukuran yang diharapkan untuk nanoemulsi sekita 1-200 m.Pas (Osenbruggen dkk., 1977)

e. Uji ukuran droplet

Uji ukuran droplet dapat dilakukan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Ukuran droplet yang baik berkisar antara 10-1000 nm. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan sinar laser untuk menembak sampel, kemudian terjadi penghamburan cahaya, hamburan cahaya ini yang nantinya akan dideteksi pada sudut tertentu dengan cepat.

f. *Zeta potential*

Uji *zeta potential* berfungsi untuk mengetahui muatan pada sediaan nanoemulsi, sekaligus digunakan untuk mengukur gaya tolak-menolak antar partikel yang terjadi untuk mencegah agregasi partikel. Pengukuran *zeta potential* bertujuan untuk menentukan stabilitas dispersi ataupun nanoemulsi (Scientific, 2010).

Nilai *zeta potential* dapat diukur menggunakan *Zetasizer* atau PSA (*Particle Size Analyzer*), partikel harus mempunyai nilai *zeta potential* yang tidak kurang dari -30mV atau tidak lebih dari +30mV untuk mencegah agregasi (Mardliyati dkk., 2012).

g. Distribusi Ukuran Partikel

Uji distribusi ukuran partikel berfungsi untuk mengetahui stabilitas, pelepasan obat, serta mempengaruhi *drug loading*. Nilai indeks distribusi ukuran partikel unimodal/monodisperitas memiliki rentang 0.01-0.7, sedangkan untuk bimodal/polidisperitas memiliki rentang >0.7 (Nidhin dkk., 2008).

h. Bobot Jenis

Uji bobot jenis ialah membandingkan massa zat dengan massa air dengan suhu dan volume yang sama. Ada beberapa alat yang bisa digunakan untuk mengukur bobot jenis, salah satunya piknometer.

i. Analisis Fase

Uji *dye test* atau analisis fase nanoemulsi dilakukan dengan cara menambahkan zat pewarna larut air atau metilen blue yang bisa dilakukan dibawah mikroskop elektron. Jika nanoemulsi minyak dalam air (O/W) maka akan terbentuk warna yang seragam, namun jika nanoemulsi air dalam minyak (W/O) maka fase airnya saja yang akan terwarna sehingga menghasilkan warna yang tidak seragam (Yuliani dkk., 2016).

j. Uji stabilitas

Uji stabilitas pada sediaan nanoemulsi penting dilakukan untuk mengetahui stabilitas dari sistem nanoemulsi. Uji stabilitas ini dilakukan dengan dua metode, *Freeze-Thaw* dan *Heating Stability* (Fitriani dkk., 2016).

- Uji stabilitas metode *Freeze-Thaw*

Uji stabilitas dengan metode *Freeze-Thaw* dilakukan dengan cara menyimpan sediaan nanoemulsi pada suhu -10°C kurang lebih selama 24 jam, kemudian dipindahkan ke suhu 30°C selama 24 jam. Perlakuan tersebut dihitung satu siklus, dan pengujian dilakukan sebanyak 3 siklus. Nanoemulsi yang telah melewati 3 siklus diamati organoleptisnya, pH, transmittan, dan analisis fase (Huynh-Ba, 2008).

- Uji stabilitas dengan metode *Heating Stability*

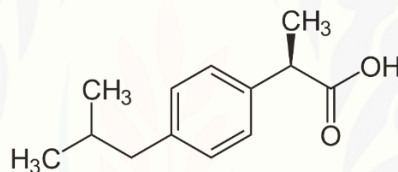
Uji stabilitas metode *Heating Stability* dilakukan dengan cara menyimpan sediaan nanoemulsi ke dalam oven bersuhu 60°C - 100°C selama 5 jam, setelah itu dilakukan pengamatan organoleptis (Cho dkk., 2008).

2.4 Tinjauan Bahan

2.4.1 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan obat golongan NSAID (*Non-Steroid Anti Inflammatory Drug*) yang mengatasi nyeri ringan sampai sedang pada penyakit artritis reumatoid, osteoarthritis, dan juvenile artritis reumatoid. Obat tersebut memiliki efek samping pada lambung serta menyebabkan pusing, diare, dan mual (BNF, 2015).

Ibuprofen atau 2-(4-isobutil-fenil)-propionat merupakan turunan dari asam propionat yang memiliki warna putih dan berbentuk serbuk hablur, obat ini tidak larut dalam air namun sangat mudah larut dalam etanol, methanol, kloroform (Depkes RI, 2014). Ibuprofen memiliki titik lebur 75-78°C, pKa sebesar 4.4, log P 4, bobot molekul 206.3 dalton, serta rumus molekulnya ialah C₁₃H₁₈O₂ (Moffat dkk., 2005). Struktur ibuprofen dapat dilihat pada Gambar. 2.2



Gambar 2.2 Struktur Kimia Ibuprofen (Sweetman, 2009)

Ibuprofen dapat digunakan secara oral dengan dosis 400-800 mg, namun ketika digunakan ia terikat di protein plasma sebesar 90-99% maka kadar ibuprofen yang aktif hanya 10% dalam tubuh (Bushra dan Aslam, 2010). Dosis ibuprofen untuk sediaan transdermal adalah 50 mg atau 0.05 gram (Rasool dkk., 2010), digunakan secara topikal dengan dosis 5% (Raymond dkk, 2009).

2.4.2 Minyak Anisi

Minyak anisi merupakan minyak atsiri dari adas (*Pimpinella anisum* L). Minyak adas manis atau oleum anisi dikenal juga sebagai minyak Rusia, karena negara tersebut merupakan produksi tersebar untuk biji adas manis yang kemudian disuling (Calapai dkk., 2013). Minyak anisi atau *oleum anisi* memiliki beberapa aktifitas farmakologis, antara lain antimikroba, antikonvulsan, antiinflamasi, serta ekspektoran. Anisi juga mengandung beberapa senyawa aktif, yaitu *trans-anethole*, *estragole*, *α-cuparene*, *α-himachalene*, dan *cis-anethole* (Mohamed dan

Koriem, 2015). Namun, senyawa utama yang terkandung dalam minyak anisi adalah *anethole*. Minyak anisi mengandung 80-90% anethol, karena itu ia memiliki bau yang khas serta rasa yang manis.

Anethol ($C_{10}H_{12}O$) dengan berat molekul 148,096 memiliki konstituen utama yaitu metil eter para-propenil-fenol, konstituen ini dapat diperoleh dengan cara fraksinasi, pendinginan, dan kristalisasi. Senyawa ini tidak memberikan warna namun memiliki rasa yang manis,. Titik beku pada suhu 21-22°C , titik didihnya 232-234°C, serta tidak larut dalam air.

2.4.3 Benzil Alkohol

Benzil alkohol atau *benzethanol* merupakan senyawa yang biasa digunakan dalam kosmetik, farmasetikal, terkadang bisa juga digunakan dalam makanan. Benzil alkohol berbentuk cair, namun tidak berwarna, dan tidak berbau. Bobot molekulnya 108.14 dalton, titik didih 204.78°C, titik beku -15°C. Senyawa pemilik rumus molekul C_7H_8O ini mudah larut dalam alcohol, eter, aseton, kloroform, pelarut aromatic, serta larut 3.5% dalam air bersuhu 20°C (BPOMRI, 2011). Penggunaan benzil alkohol sebagai kosolven dalam sediaan topikal maksimal 1% (O'Rourke, 2010). Struktur benzil alkohol dapat dilihat pada Gambar

2.3

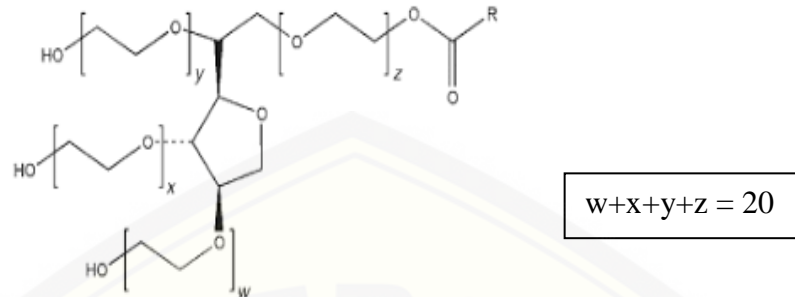


Gambar 2.3 Struktur Benzil Alkohol (Raymond dkk, 2009)

2.4.4 Tween 80

Tween 80 merupakan surfaktan nonionik yang mempunyai toksisitas rendah. Tween 80 biasa digunakan sebagai emulgator dan wetting agent, ia mudah larut dalam air dan etanol 96%. Surfaktan ini memiliki bau yang khas, rasa yang pahit, serta stabil terhadap larutan elektrolit, basa, dan asam lemah.

Tween 80 mempunyai rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ serta HLB 15. Struktur Tween 80 dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 Struktur Tween 80 (Raymond dkk, 2009)

Seorang peneliti, (Silva dkk., 2013) melakukan pembuktian bahwa tween 80 mempunyai tingkat melarutkan lebih tinggi daripada tween 20 dan tween 85.

2.4.5 Lesitin

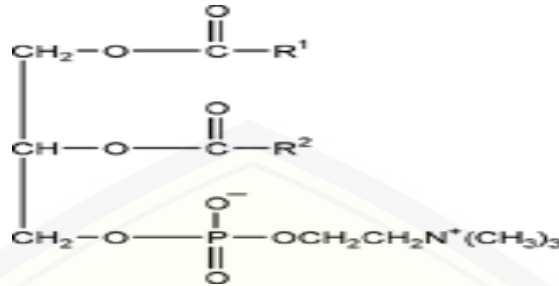
Lesitin atau *soybean lecithin* biasa digunakan sebagai emulsifier, agen pendispersi, serta agen penstabil. Lesitin merupakan surfaktan yang tidak mengiritasi jika digunakan untuk kulit, selain itu lesitin menunjukkan afinitas terhadap membrane seluler sehingga meningkatkan penyerapan obat (Hoeller dkk., 2009). Berikut sifat fisika dan kimia dari Lesitin dapat dilihat pada Tabel 2.3

Tabel 2.3 Sifat Fisika dan Kimia Lesitin (Fiume, 2001)

Sifat Fisika Kimia	Keterangan
Struktur Kimia	$C_{43}H_{88}NO_9P$
Berat Molekul	144.56
Titik Lebur	236–237°C
pH	6.6
Kelarutan	Larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, sebagian larut dalam alkohol alifatik, larut dalam minyak mineral dan asam lemak

Pemerian lesitin ialah merupakan cairan kental dengan warna bervariasi dari coklat hingga kuning tergantung dari tingkat kemurniannya, tidak berbau, dan larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatic, hidrokarbon terhalogenasi, serta asam

lemak. Konsentrasi pemakaian lesitin untuk topikal ialah maksimal 15% (Raymond C R, Paul J S, 2009). Struktur lesitin dapat dilihat pada Gambar 2.5



Gambar 2.5 Struktur Lesitin (Raymond dkk, 2009)

2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi dari persamaan regresi yang dapat menunjukkan model hubungan antara dua atau lebih variable bebas dengan variable respon. Desain faktorial memiliki beberapa unsur, yaitu faktor yang nantinya diteliti, level faktor, serta respon yang akan diukur dalam bentuk kuantitatif (Huber, 2007). Percobaan yang menggunakan desain faktorial dapat ditentukan dengan rumus 2^n , dimana dua menunjukkan level faktor dan n menunjukkan jumlah faktor yang digunakan.

Persamaan desain faktorial adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B$$

Keterangan :

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = faktor A

X_B = faktor B

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien dapat dihitung dari percobaan

Persamaan tersebut dibuat untuk setiap parameter yang digunakan, untuk mendapatkan formula optimum dari kedua faktor, maka *contour plot* yang didapatkan kemudian digabungkan menjadi *overlay contour plot*.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian laboratoris menggunakan variabel bebas Tween 80 dan Lesitin sedangkan variabel terikatnya yaitu transmittan, pH, viskositas, dan stabilitasnya. Tahap yang akan dilakukan pada penelitian ini sebagai berikut 1) merancang formula dengan desain faktorial, 2) pembuatan nanoemulsi ibuprofen, 3) pengamatan organoleptis dari nanoemulsi, 4) pengujian nanoemulsi ibuprofen, 5) analisis data, 6) penentuan formula optimum dengan *Design Expert* 11.0.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian ini ialah timbangan neraca analitik (*Adventure Ohaus*), Spektrofotometri UV (*Genesys 10S*), Mikroskop Plympus BX53, *Particle Size Analyzer SZ 100*, piknometer, Viskotester (Viskometer *Oswald*), pH meter (Denver), *magnetic stirrer*, *hotplate*, alat-alat gelas, dan *Design Expert 11.0*.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini ialah Ibuprofen (PT Megasetia Agung Kimia), Tween 80 (PT Baratachem), Lesitin (PT Baratachem), Benzil Alkohol (PT Makmur Sejati), Minyak Anisi, Akuades.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuida dan Semisolida bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret-Juli 2019.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Desain Faktorial

Pada penelitian ini menggunakan metode desain faktorial, dengan cara mengkombinasikan dua surfaktan yaitu membandingkan Tween 80 sebagai surfaktan pertama dan Lesitin sebagai surfaktan kedua. Susunan batas desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.1 dan rancangan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.2

Tabel 3.1 Susunan Batas Desain Faktorial

Faktor	Batas Konsentrasi	
	Rendah	Tinggi
Tween 80	2,25 mL	3,5 mL
Lesitin	0,5 mL	1,5 mL

Dalam desain faktorial Tween 80 sebagai faktor A dan Lesitin sebagai faktor B. Kedua faktor tersebut ditentukan konsentrasi tinggi dan rendahnya. Batas dari Tween 80 diperoleh berdasarkan orientasi yaitu 2.25 mL untuk batas rendah dan 3.5 mL untuk batas tinggi, namun dalam literatur dapat diketahui bahwa rentang untuk penggunaan Tween 80 ialah 1.5 mL – 3.5 mL. Batas Lesitin diketahui dalam literatur bahwa penggunaan maksimum Lesitin adalah 1.5 mL (O'Rourke, 2010), yang kemudian dilakukan orientasi sehingga ditemukan batas rendah untuk Lesitin ialah 0.5 mL dan 1.5 mL untuk batas tingginya.

Tabel 3.2 Rancangan Desain Faktorial

Formula	Faktor A	Faktor B
I	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

Level maksimum desain faktorial ditulis (+) dan level minimum ditulis (-). Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan empat rancangan formula sesuai dengan desain faktorial.

Dalam penelitian ini terdapat beberapa variabel yang dilakukan, antara lain:

a. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini perbedaan konsentrasi surfaktan yang dikombinasikan, yaitu antara Tween 80 dan Lesitin dalam sediaan nanoemulsi.

b. Variabel terkontrol

Variable terkontrol dalam penelitian ini ialah bahan penyusun nanoemulsi (ibuprofen, minyak anisi, benzil alkohol, air) ibuprofen, serta waktu pengadukan, dan kecepatan pengadukannya.

c. Variabel terikat

Variable terikat dalam penelitian ini ialah respon yang ingin diketahui yaitu transmitan, viskositas, uji stabilitas, dan pH sediaan.

3.4.2 Rancangan Formula

Rancangan formula dari sediaan nanoemulsi dapat dilihat pada Tabel 3.3

Tabel 3.3 Rancangan Formula Nanoemulsi

Komposisi		Formula			
		F1	FA	FB	FAB
Ibuprofen	Bahan Aktif	0,05 g	0,05 g	0,05 g	0,05g
Minyak Anisi	Fase Minyak	1 mL	1 mL	1mL	1mL
Benzil Alkohol	Kosurfaktan Fase Minyak	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Tween 80	Surfaktan	2.25 mL	3.5 mL	2.25 mL	3,5 mL
Lesitin	Surfaktan	0.5 mL	0,5 mL	1,5 mL	1.5 mL
Akuades	Fase Air	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL

3.4.3 Preparasi Nanoemulsi

Preparasi sediaan nanoemulsi terdiri dari 3 tahap, yaitu pembuatan fase minyak, pembuatan kombinasi dua surfaktan, serta pencampuran fase minyak dan fase air. Skema tahapan penelitian nanoemulsi ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 3.1

a. Pembuatan Fase Minyak Nanoemulsi Ibuprofen

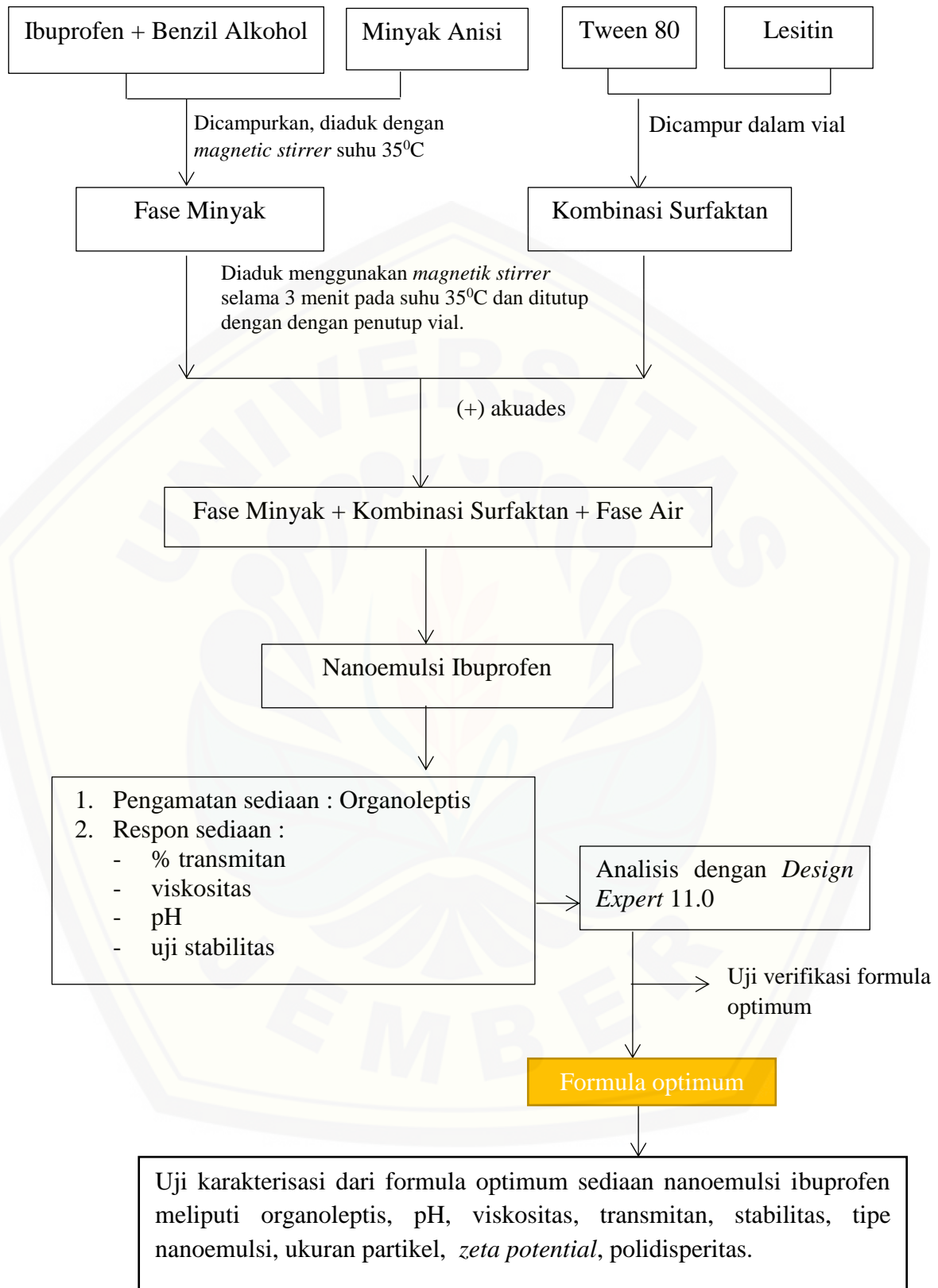
Ibuprofen ditimbang dengan jumlah tertentu lalu dilarutkan ke dalam beberapa minyak, yaitu minyak oleat, ricini, olivae, lavender, kulit manis, citri, rosae, gondopuro, anisi, dari sini didapatkan kondisi yang hampir jernih pada campuran ibuprofen dengan minyak anisi, kemudian ditambahkan benzil alkohol sebagai pembantu kelarutan, lalu diletakkan dalam *magnetic stirrer* hingga jernih.

b. Pembuatan Kombinasi Surfaktan Nanoemulsi Ibuprofen

Melarutkan sejumlah Tween 80 dan Lesitin dalam satu vial, kemudian diletakkan diatas *magnetic stirrer* hingga homogen.

c. Pencampuran Fase Minyak dan Fase Air Nanoemulsi Ibuprofen

Vial yang berisi kombinasi dua surfaktan dituang sedikit demi sedikit ke dalam vial yang berisi ibuprofen dan fase minyak, kemudian ditutup dengan penutup vial, dan diletakkan diatas *magnetic stirrer*. Setelah homogen, tuang akuades sedikit demi sedikit agar tercampur, tuang hingga 3 mL akuades.



Gambar 3.1 Skema Tahapan Penelitian Nanoemulsi Ibuprofen

3.4.4 Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen

Evaluasi sediaan Nanoemulsi Ibuprofen meliputi pengamatan organoleptis, pengujian transmittan, pengujian pH, pengujian viskositas, bobot jenis, analisis fase, pengujian jumlah kadar obat, bentuk partikel distribusi ukuran partikel, dan *zeta potential*.

a. Pengamatan Organoleptis

Pengamatan organoleptis pada nanoemulsi ibuprofen yang dilakukan secara visual meliputi bau, warna, kejernihan, kekentalan.

b. Pengujian Transmittan

Pengujian transmittan pada nanoemulsi ibuprofen dilakukan dengan spektrofotometri UV-Vis menggunakan panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades. Sampel yang akan diuji dimasukkan ke kuvet kemudian diletakkan di dalam spektrofotometri UV. Jika kejernihannya 90-100%, maka sediaan nanoemulsi dianggap baik (Yuliani, 2005).

c. Pengujian pH

Pengujian pH pada nanoemulsi ibuprofen dilakukan menggunakan pH meter. Elektroda dikalibrasi menggunakan larutan dapar pH standar, kemudian dimasukkan ke sampel nanoemulsi. Keasaman (pH) dari sediaan akan tertera pada layar (Depkes RI, 2014). Rentang pH untuk nanoemulsi yang baik yaitu 4.5-6.5 supaya sediaan tidak mengiritasi kulit karena rentang tersebut sesuai dengan pH kulit manusia (Purnamasari, 2012).

d. Pengujian Viskositas

Pengujian viskositas pada nanoemulsi ibuprofen dilakukan menggunakan viscometer Oswald. Cairan dimasukkan ke dalam viscometer dan diukur kecepatan alirnya menggunakan stopwatch. Rentang viskositas yang baik untuk nanoemulsi ialah 1-200 m.Pas.

e. Bobot Jenis

Pengujian bobot jenis pada nanoemulsi dilakukan menggunakan piknometer pada suhu ruang. Piknometer dikalibrasi terlebih dahulu, kemudian dikeringkan, dan ditimbang (X gram). Kemudian piknometer (X gram) diisi dengan air sampai penuh lalu ditimbang (X1 gram). Setelah itu, air yang berada didalam

piknometer dibuang dan dikeringkan. Jika piknometer dipastikan sudah kering, maka sampel nanoemulsi dimasukkan hingga penuh lalu ditimbang (X_2 gram). Bobot jenis nanoemulsi diukur menggunakan rumus:

$$\text{Bobot jenis} = \frac{X_2 - X}{X_1 - X} = \dots\dots\dots \text{g/mL (Dirjen POM RI, 1995)}$$

f. Analisis Fase

Untuk analisis fase pada sediaan nanoemulsi dilakukan menggunakan mikroskop optik. Sediaan diletakkan diatas kaca objek kemudian ditambahkan *methylen blue*. Setelah itu diamati dengan mikroskop optik. Hasilnya akan terlihat pada layar komputer, bila sediaan nanoemulsi merupakan tipe minyak dalam air (O/W) maka warna *methylen blue* akan merata diseluruh bagian air, namun apabila nanoemulsi merupakan tipe air dalam minyak (W/O) maka warna *methylen blue* bergerombol dipermukaan (Purnamasari, 2012).

g. Zeta Potential

Zeta potential diukur menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) SZ-10. Nanoemulsi dikatakan stabil apabila nilai *zeta potential* diatas +30 mV atau dibawah -3 mV (Mardliyati dkk., 2012).

h. Distribusi Ukuran Partikel

Pengujian distribusi ukuran partikel dilakukan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA). Nilai indeks distribusi ukuran partikel unimodal/monodisperitas memiliki rentang 0.01-0.7, sedangkan untuk bimodal/polidisperitas memiliki rentang lebih dari 0.7 (Nidhin dkk., 2008).

i. Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel pada nanoemulsi menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) SZ-100. Sampel nanoemulsi dimasukkan ke dalam kuvet kemudian layar monitor akan menunjukkan keterangan OK atau *High* yang berarti sampel siap diukur. Lalu, *particle size* dipilih, dan hasil akan terlihat di layar monitor dalam bentuk grafik hubungan antara diameter globul dengan frekuensi(%) (ICI Americas Inc, 1980). Sediaan nanoemulsi yang baik mempunyai rentang ukuran partikel 10-1000 nm.

j. Uji Stabilitas

Uji stabilitas metode *Freeze-Thaw* dilakukan dengan cara menyimpan sediaan nanoemulsi pada suhu -10°C kurang lebih selama 24 jam, kemudian dipindahkan ke suhu 30°C selama 24 jam. Perlakuan tersebut dihitung satu siklus, dan pengujian dilakukan sebanyak 3 siklus. Nanoemulsi yang telah melewati 3 siklus diamati organoleptisnya, pH, transmittan, dan analisis fase (Huynh-Ba, 2008).

3.4.5 Uji Verifikasi Formula Optimum

Uji verifikasi adalah uji yang dilakukan untuk membandingkan prediksi dari hasil *Design Expert* dengan formula standar guna mengetahui ada atau tidaknya perubahan yang signifikan. Uji verifikasi dilakukan setelah mendapatkan prediksi formula optimum dari parameter yang ditentukan (respon), dan formula optimum yang dipilih adalah formula yang memiliki nilai desirability terbaik, yaitu mendekati 1. Uji ini melibatkan respon sediaan yaitu transmittan, viskositas, pH dan uji stabilitas (pergeseran pH, pergeseran transmittan, pergeseran viskositas) kemudian dilakukan T-Test dengan taraf 95%. (Rinaldy, 2018)

3.5 Analisis Data

Analisis data hasil pengujian ini berupa nilai tiap respon dengan persamaan $Y = b_0 + b_1X_a + b_2X_b + b_{12}X_aX_b$, kemudian didapat hubungan antara respon (pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas (pergeseran pH, pergeseran viskositas, pergeseran transmittan) dan faktor. Persamaan tersebut akan menghasilkan nilai koefisien b_0 , b_1 , dan b_{12} , hasil perhitungan dari persamaan tersebut dibuat *contour plot* dengan program *Design Expert* 11.0. Pada pembuatan *contour plot* meliputi viskositas, transmittan, pH, dan uji stabilitas (pergeseran pH, pergeseran transmittan, pergeseran viskositas). Selanjutnya, efek kombinasi faktor terhadap respon akan diketahui.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Faktor Tween 80 dapat meningkatkan nilai respon pH. Faktor Lesitin dapat meningkatkan nilai transmitan, menurunkan nilai viskositas, menurunkan nilai pergeseran pH, menurunkan nilai pergeseran transmitan, menurunkan nilai pergeseran viskositas. Interaksi antara faktor Tween dan Lesitin meningkatkan nilai viskositas dan pergeseran pH, serta dapat memperkecil pergeseran pH, dan pergeseran transmitan, sehingga sediaan lebih stabil.
2. Komposisi optimum Tween 80 dan Lesitin pada sediaan nanoemulsi ibuprofen masing-masing adalah sebesar 2.25 mL dan 0.5 mL
3. Hasil pengujian karakterisasi sediaan nanoemulsi ibuprofen yaitu:
 - Tipe Nanoemulsi ibuprofen bertipe minyak dalam air atau *oil in water* (o/w).
 - Ukuran droplet nanoemulsi ibuprofen diuji menggunakan *Particle Size Analyzer* didapatkan hasil ukuran sebesar $13 \text{ nm} \pm 0,565$ dan distribusi partikel sebesar $0,231 \pm 0,033$, pengujian *zeta potential* menggunakan *zetasizer* didapatkan hasil sebesar $-1,4 \text{ mV} \pm 0.141$.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan pengujian efisiensi penjebakan untuk mengetahui berapa banyak obat yang terjebak di dalam droplet. kulit.
2. Perlu optimasi lama pengadukan dan suhu yang sesuai untuk mengetahui kestabilan nanoemulsi ibuprofen.
3. Perlu uji in vivo untuk mengetahui kemampuan penetrasi obat pada kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, G., B. Dhawan, dan S. Harikumar. 2014. Enhanced transdermal permeability of piroxicam through novel nanoemulgel formulation. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 4(2):65.
- Aggarwal, S., S. Agarwal, dan S. Jalhan. 2013. Essential oils as novel human skin penetration enhancer for transdermal drug delivery : a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 4(1):857–868.
- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi 6. Jakarta: UI Press
- Arellano, A., S. Santoyo, C. Martín, dan P. Ygartua. 1999. Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 7(2):129–135.
- Ayuningtias, D. D. R., D. Nurahmanto, dan V. A. Rosyidi. 2017. Optimasi Komposisi Polietilen Glikol dan Lesitin sebagai Kombinasi Surfaktan pada Sediaan Nanoemulsi Kafein. *Pustaka Kesehatan*. 5(1):157-163.
- Banga, A. K., R. Donnelly, dan A. L. Stinchcomb. 2013. Transdermal drug delivery. *Therapeutic Delivery*. 4(10):1235–1238.
- Beetge, E., J. Plessis, D. G. Mu, C. Goosen, dan F. J. Van Rensburg. 2000. The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected nsaid ' s on their transdermal absorption. *International Journal of Pharmaceutics*. 193:261–264.
- BPOMRI. 2011. Benzil alkohol. *Sentra Informasi Keracunan Nasional Pusat Informasi Obat Dan Makanan*.
- Bushra, R. dan N. Aslam. 2010. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Medical Journal*. 25(3):155–1661.

- Cho, Y. H., S. Kim, E. K. Bae, C. K. Mok, dan J. Park. 2008. Formulation of a cosurfactant-free o/w microemulsion using nonionic surfactant mixtures. *Journal of Food Science*. 73(3):115–121.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Dalam Farmakope Indonesia Edisi V
- Devarajan, V. dan Ravichandran V. 2011. Nanoemulsions: as modified drug delivery tool. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*. 4(1):1–6.
- Dirjen POM RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djekic, L., M. Primorac, dan J. Jockovic. 2011. Phase behaviour, microstructure and ibuprofen solubilization capacity of pseudo-ternary nonionic microemulsions. *Journal of Molecular Liquids*. 160(2):81–87.
- Fiume, Z. 2001. Final report on the safety assessment of lecithin and hydrogenated lecithin. *International Journal of Toxicology*. 20 Suppl 1:21–45.
- Fitria, K. 2018. Optimasi Tween 80 dan Lesitin dalam Nanoemulsi Antimikroba Minyak Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). *Skripsi*: Universitas Jember.
- Garzón, L. C. dan F. Martínez. 2004. Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents. *Journal of Solution Chemistry*. 33(11):1379–1395.
- Gupta, P. K., J. K. Pandit, A. Kumar, P. Swaroop, dan S. Gupta. 2010. Pharmaceutical nanotechnology novel nanoemulsion - high energy emulsification preparation, evaluation and application. *Pharma Research*. 3(1):117–123.
- Hartayanie L, Adriani M, Lindayani. 2014. Karakteristik emulsi santan dan minyak kedelai yang ditambah gum arab dan sukrosa ester. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 25(2): 152-157
- Hemanth kumar, G. 2012. Transdermal drug delivery system: an overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 3(3):451–457.

- Hoeller, S., A. Sperger, dan C. Valenta. 2009. Lecithin based nanoemulsions: a comparative study of the influence of non-ionic surfactants and the cationic phytosphingosine on physicochemical behaviour and skin permeation. *International Journal of Pharmaceutics*. 370(1–2):181–186.
- Horiba Instrument Catalog. 2012. *A Guidebook To Particle Size Analysis*. USA: Horiba Instrument Inc. *Horiba Instrument Catalogue*.
- Hussan Reza, K. 2011. Nanoemulsion as a novel transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(8):1938–1946.
- Huynh-Ba, K. 2009. *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*. New York: Springer.
- ICI Americas Inc. 1980. The hlb system. *A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection*. 37(10):1390–1393.
- Istiyam Pebriani. 2017. Optimasi tween 80 dan lesitin dalam nanoemulsi minyak adas (*oleum foeniculi*) sebagai antioksidan. *Skripsi : Universitas Jember*
- Jaiswal, M., R. Dudhe, dan P. K. Sharma. 2015. Nanoemulsion : an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*. 5(2):123–127
- Jorge, L. L., C. C. Feres, dan V. E. P. Teles. 2011. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *Journal of Pain Research*. 4:11–24.
- Jufri, M., E. Anwar, dan P. M. Utami. 2006. Uji stabilitas sediaan mikroemulsi menggunakan hidrolisat pati (de 35-40) sebagai stabilizer. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 3(1):8–21.
- Mardiyati, E., S. El Muttaqien, D. R. Setyawati, I. Rosidah, dan Sriningsih. 2012. Preparasi dan aplikasi nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran insulin secara oral. *Prosiding Insinas*. 25–30.
- McClements, D. J. 2012. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology,

differences, and similarities. *Soft Matter*. 8(6):1719–1729.

Muller, R. H. dan C. M. Keck. 2004. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs - a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *Journal of Biotechnology*. 113(1–3):151–170.

Muzaffar, F., U. K. Singh, dan L. Chauhan. 2013. Review on microemulsion as futuristic drug delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(3):39–53.

Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. 2005, Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 3rd edition. *Pharmaceutical Press*.

Nidhin, M., R. Indumathy, K. J. Sreeram, dan B. U. Nair. 2008. Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. . *Indian Academy of Sciences*. 31(1):93–94.

O'Rourke, A. 2010. Martindale: the complete drug reference. *American Journal of Health-System Pharmacy*

Osenbruggen, V., F. R. Trifari, dan N. Norman. 1977. United states patent. 19:8–11.

Panjaitan, R., S. Ni'mah, R. Romdhonah, dan L. Annisa. 2015. Pemanfaatan minyak biji labu kuning (*cucurbita moschata* durch) menjadi sediaan nanoemulsi topikal sebagai agen pengembangan cosmetical anti aging. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*. 7(2)

Pasquali, R. C., M. P. Taurozzi, dan C. Bregni. 2008. Some considerations about the hydrophilic-lipophilic balance system. *International Journal of Pharmaceutics*. 356(1–2):44–51.

Purnamasari, S. D. 2012. Formulasi dan uji penetrasi natrium diklofenak dalam emulsi dan mikroemulsi. *Skripsi: Universitas Indonesia*. 1–133.

Rahmawanty, D., E. Anwar, dan A. Bahtiar. 2014. Formulasi Gel MenggunakanSerbuk Daging Ikan Haruan (*Channa striatus*) Sebagai

- Penyembuh. *Media Farmasi*. 11(1):29–40.
- Rasool, B. K. A., E. F. Abu-Gharbieh, S. A. Fahmy, H. S. Saad, dan S. A. Khan. 2010. Development and evaluation of ibuprofen transdermal gel formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 9(4):355–363.
- Raymond C R, Paul J S, M. E. Q. 2009. Cellulose, microcrystalline. in: handbook of pharmaceutical excipients. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*. 129–553.
- Rosada, D. S. 2016. Pengaruh Tween 20, Span 80, VCO dan Propilenglikol dalam Formulasi Hair Tonic Nanoemulsi Ekstrak Daun Mangkokan (*Polyscias scutellaria*) dan Daun Teh (*Camellia sinensis*). Doctoral dissertation. *Skripsi: Universitas Muhammadiyah Purwokerto*.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 6. Washington, USA: Pharmaceutical Press.
- Schwarz, J. C., V. Klang, M. Hoppel, D. Mahrhauser, dan C. Valenta. 2012. Natural microemulsions: formulation design and skin interaction. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 81(3):557–562.
- Shah, P., D. Bhalodia, dan P. Shelat. 2010. Nanoemulsion: a pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 1(1):24-32
- Silva, A. E., G. Barratt, M. Chefon, dan E. S. T. Egito. 2013. Development of oil-in-water microemulsions for the oral delivery of amphotericin b. *International Journal of Pharmaceutics*. 454(2):641–648.
- Singh, Y., J. G. Meher, K. Raval, F. A. Khan, M. Chaurasia, N. K. Jain, dan M. K. Chourasia. 2017. Nanoemulsion: concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 252:28–49.
- Sugiyono. 2016. *Metode Penelitian Pendidikan: Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, Dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Galuh Suprobo dan Dwinna Rahmi. 2015. Pengaruh Kecepatan Homogenisasi

Terhadap Sifat dan Fisika dan Kimia Nanopartikel dengan Metode High Speed Homogenization (HSH). *Jurnal Litbang Industri*. 5(1):1-12

Trommer, H. dan R. H. H. Neubert. 2006. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. a review. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19(2):106–121.

Umesh, M., S. Naveen, C. Amit, dan D. C. Bhatt. 2012. International journal of research in pharmacy and science physical properties and dissolution behaviour of meloxicam / poloxamer solid dispersions prepared by hot melt. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2(2):64–74.

Wahyuningsih, I. dan W. Putranti. 2015. Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 12(2).

Walters, K. A. dan M. Dekker. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*.

Yuliani Aisyah. 2017. Pengembaogan Produk Pangan Fungsional Berbasis Minyak Atsiri Pala Dengan Menggunakan Teknologi Nano. *Skripsi*: Universitas Syiah Kuala

Yuliani, S. H. 2005. Formulasi gel repelan minyak atsiri tanaman akar wangi (*vetivera zizanioides*). *Majalah Farmasi Indonesia*. 16(4):197–203.

Yuliani, S. H., M. Hartini, Stephanie, B. Pudyastuti, dan E. P. Istyastono. 2016. Perbandingan stabilitas fisis sediaan nanoemulsi minyak biji delima dengan fase minyak long-chain triglyceride dan medium chain triglyceride. *Traditional Medicine Journal*. 21:3–7.

LAMPIRAN

Lampiran A. Hasil Respon pH Nanoemulsi Ibuprofen

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran		
		Sebelum Freeze Thaw	Sesudah Freeze Thaw	Selisih
1	Replikasi 1	5.17	5.00	0.17
	Replikasi 2	5.16	5.03	0.13
	Replikasi 3	5.14	5.00	0.14
A	Replikasi 1	5.63	5.09	0.54
	Replikasi 2	5.67	5.11	0.56
	Replikasi 3	5.65	5.13	0.52
B	Replikasi 1	5.23	5.00	0.23
	Replikasi 2	5.22	5.01	0.21
	Replikasi 3	5.23	5.03	0.20
AB	Replikasi 1	5.53	5.24	0.29
	Replikasi 2	5.64	5.29	0.35
	Replikasi 3	5.60	5.28	0.32

Lampiran B. Hasil Respon Transmittan Nanoemulsi Ibuprofen

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran		
		Sebelum Freeze Thaw (%)	Sesudah Freeze Thaw (%)	Selisih
1	Replikasi 1	99.32	98.59	0.73
	Replikasi 2	99.27	99.52	0.75
	Replikasi 3	99.19	99.51	0.68
A	Replikasi 1	99.23	98.25	0.98
	Replikasi 2	99.18	98.23	0.95
	Replikasi 3	99.35	98.31	1.04
B	Replikasi 1	99.53	99.01	0.52
	Replikasi 2	99.48	98.92	0.56
	Replikasi 3	99.41	98.98	0.43
AB	Replikasi 1	99.29	99.54	0.75
	Replikasi 2	98.97	98.31	0.66
	Replikasi 3	99.07	98.43	0.64

Lampiran C. Hasil Pengukuran dan Perhitungan Bobot Jenis dan Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen

C1. Pengukuran Bobot Jenis

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran	
		Sebelum Freeze Thaw (gram)	Sesudah Freeze Thaw (gram)
1	Replikasi 1	38.764	38.637
	Replikasi 2	38.811	38.653
	Replikasi 3	38.771	38.655
A	Replikasi 1	38.351	37.891
	Replikasi 2	38.877	37.651
	Replikasi 3	38.898	38.771
B	Replikasi 1	38.712	38.401
	Replikasi 2	38.681	38.061
	Replikasi 3	38.671	38.331
AB	Replikasi 1	38.755	38.697
	Replikasi 2	38.791	38.662
	Replikasi 3	38.788	38.683
Akuades			38.372

C2. Pengukuran Waktu Alir Sediaan Nanoemulsi ibuprofen

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran	
		Sebelum Freeze Thaw (gram)	Sesudah Freeze Thaw (gram)
1	Replikasi 1	3.89	2.14
	Replikasi 2	3.59	2.15
	Replikasi 3	3.62	2.17
A	Replikasi 1	2.62	2.54
	Replikasi 2	2.83	2.98
	Replikasi 3	2.97	2.73
B	Replikasi 1	2.10	1.51
	Replikasi 2	2.06	1.68
	Replikasi 3	2.12	1.71
AB	Replikasi 1	3.52	3.25
	Replikasi 2	3.61	3.17
	Replikasi 3	3.89	3.21
Akuades			0.91

C3. Pengukuran Viskositas Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran		Selisih
		Sebelum Freeze Thaw (gram)	Sesudah Freeze Thaw (gram)	
1	Replikasi 1	3.692	2.374	1.318
	Replikasi 2	3.669	2.372	1.297
	Replikasi 3	3.731	2.436	1.295
A	Replikasi 1	2.693	2.199	0.494
	Replikasi 2	2.999	2.513	0.486
	Replikasi 3	3.066	2.579	0.487
B	Replikasi 1	2.129	1.809	0.320
	Replikasi 2	2.083	1.799	0.284
	Replikasi 3	2.141	1.922	0.219
AB	Replikasi 1	3.585	3.207	0.378
	Replikasi 2	3.689	3.348	0.341
	Replikasi 3	3.720	3.340	0.380
Akuades				

C4. Perhitungan Bobot Jenis

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A2-A}{A1-A} \dots\dots\dots \text{g/mL (Depkes RI 1995)}$$

Keterangan:

Diketahui :

A : Bobot Piknometer Kosong

A : 28.370

A1 : Bobot Piknometer + Akuades

A1 : 38.371

A2 : Bobot Piknometer + Sediaan

A2 : Bobot Piknometer + Sediaan

Formula	Replikasi Sediaan	Perhitungan Bobot Jenis	
		Sebelum Freeze Thaw (gram)	Sesudah Freeze Thaw (gram)
1	Replikasi 1	$\frac{38.863-28.370}{38.3715-28.3704} = 0.967$	$\frac{35.761-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.131$
	Replikasi 2	$\frac{38.811-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.041$	$\frac{36.411-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.124$
	Replikasi 3	$\frac{38.871-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.050$	$\frac{36.071-28.370}{38.3715-28.3704} = 0.771$
A	Replikasi 1	$\frac{38.851-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.048$	$\frac{37.891-28.370}{38.3715-28.3704} = 0.952$

	Replikasi 2	$\frac{38.877-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.080$	$\frac{37.651-28.370}{38.3715-28.3704} = 0.928$
	Replikasi 3	$\frac{38.898-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.053$	$\frac{38.771-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.040$
B	Replikasi 1	$\frac{38.715-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.034$	$\frac{39.401-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.103$
	Replikasi 2	$\frac{38.612-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.031$	$\frac{38.061-28.370}{38.3715-28.3704} = 0.969$
	Replikasi 3	$\frac{38.671-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.030$	$\frac{38.231-28.370}{38.3715-28.3704} = 0.986$
AB	Replikasi 1	$\frac{38.755-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.038$	$\frac{38.421-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.005$
	Replikasi 2	$\frac{38.791-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.042$	$\frac{39.131-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.076$
	Replikasi 3	$\frac{38.788-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.041$	$\frac{38.981-28.370}{38.3715-28.3704} = 1.061$

C5. Perhitungan Viskositas Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{t_1 \cdot \rho_1}{t_2 \cdot \rho_2} \text{ (Apriani dkk., 2013)}$$

Keterangan :

η_1 : viskositas sediaan

η_2 : viskositas akuades (pembanding)

t_1 : waktu alir sediaan

t_2 : waktu alir akuades

ρ_1 : massa jenis sediaan

ρ_2 : massa jenis akuades

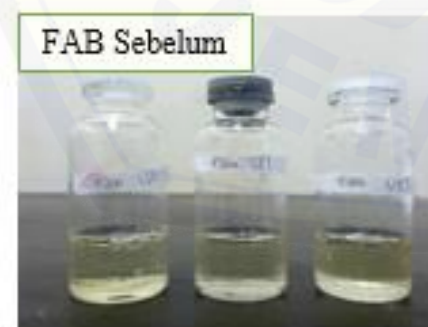
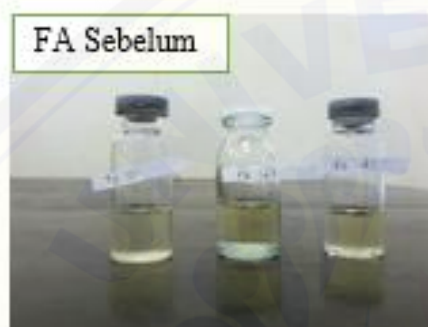
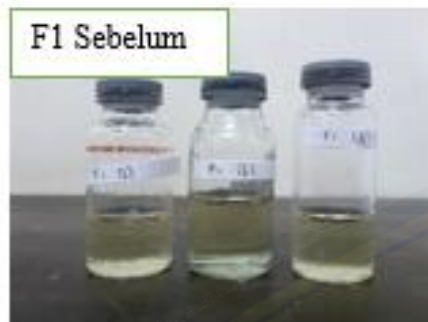
Diketahui :

Viskositas akuades = 0,89 mPa.s

(Rowe dkk., 2009)

Formula	Replikasi Sediaan	Perhitungan viskositas	
		Sebelum Freeze Thaw (gram)	Sesudah Freeze Thaw (gram)
1	Replikasi 1	$\frac{n_1}{0.89} = \frac{3.89 \times 0.967}{0.91 \times 0.997} = 3.692$	$\frac{n_1}{0.89} = \frac{2.14 \times 1.131}{0.91 \times 0.997} = 2.374$
	Replikasi 2	$\frac{n_1}{0.89} = \frac{3.59 \times 1.041}{0.91 \times 0.997} = 3.669$	$\frac{n_1}{0.89} = \frac{2.15 \times 1.124}{0.91 \times 0.997} = 2.372$

	Replikasi 3	$\frac{n1}{0.89} = \frac{3.62 \times 1.050}{0.91 \times 0.997} = 3.731$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.17 \times 1.144}{0.91 \times 0.997} = 2.436$
A	Replikasi 1	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.62 \times 1.048}{0.91 \times 0.997} = 2.693$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.54 \times 0.952}{0.91 \times 0.997} = 2.373$
	Replikasi 2	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.83 \times 1.080}{0.91 \times 0.997} = 2.999$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.98 \times 0.928}{0.91 \times 0.997} = 2.715$
	Replikasi 3	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.97 \times 1.053}{0.91 \times 0.997} = 3.066$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.73 \times 1.040}{0.91 \times 0.997} = 2.787$
B	Replikasi 1	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.10 \times 1.034}{0.91 \times 0.997} = 2.129$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{1.51 \times 1.103}{0.91 \times 0.997} = 1.635$
	Replikasi 2	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.06 \times 1.031}{0.91 \times 0.997} = 2.083$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{1.68 \times 0.969}{0.91 \times 0.997} = 1.597$
	Replikasi 3	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.12 \times 1.030}{0.91 \times 0.997} = 2.141$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{1.71 \times 0.986}{0.91 \times 0.997} = 1.654$
AB	Replikasi 1	$\frac{n1}{0.89} = \frac{3.52 \times 1.038}{0.91 \times 0.997} = 3.585$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{3.25 \times 1.005}{0.91 \times 0.997} = 3.207$
	Replikasi 2	$\frac{n1}{0.89} = \frac{2.61 \times 1.042}{0.91 \times 0.997} = 3.689$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{3.17 \times 1.076}{0.91 \times 0.997} = 3.348$
	Replikasi 3	$\frac{n1}{0.89} = \frac{3.89 \times 1.041}{0.91 \times 0.997} = 3.720$	$\frac{n1}{0.89} = \frac{3.21 \times 1.061}{0.91 \times 0.997} = 3.340$

C6. Profil Organoleptis Sebelum dan Sesudah *Freeze Thaw*

		X1	98.98		5.03		1.922		Putih Kuning
AB	R1	X	99.29	0.75	5.53	0.29	3.585	0.378	Kuning
		X1	99.54		5.24		3.207		Kuning
	R2	X	98.97	0.66	5.64	0.35	3.689	0.341	Kuning
		X1	98.31		5.29		3.348		Kuning
	R3	X	99.07	0.64	5.60	0.32	3.720	0.380	Kuning
		X1	98.43		5.28		3.340		Kuning

Keterangan; Ker: Keterangan, X=sebelum, X1=sesudah

A=Transmitan, B=pH, C=Viskositas, D=Warna Sediaan,

(-)=selisih

Lampiran E. Analisis data

E1. Data Nanoemulsi Ibuprofen

Respon	Replikasi	Formula			
		F1	FA	FB	FAB
pH	R1	5.17	5.63	5.23	5.53
	R2	5.16	5.67	5.22	5.64
	R3	5.14	5.65	5.23	5.60
Rata-rata±SD		5.15±0.0153	5.65±0.0200	5.22±0.006	5.59±0.056
CV		0.297	0.354	0.115	0.179
Transmitan	R1	99.32	99.23	99.53	99.29
	R2	99.27	99.18	99.48	98.97
	R3	99.19	99.35	99.41	99.07
Rata-rata±SD		99.263±0.066	99.253±0.087	99.473±0.060	99.11±0.164
CV		0.066	0.087	0.060	0.165
Viskositas	R1	3.69	2.69	2.12	3.59
	R2	3.67	2.99	2.08	3.68
	R3	3.73	3.06	2.14	3.72
Rata-rata±SD		3.696±0.030	3±0.056	2.11±0.031	3.663±0.067
CV		0.811	1.8	1.46	1.829
Pergeseran pH	R1	0.17	0.54	0.23	0.29
	R2	0.13	0.56	0.21	0.35
	R3	0.14	0.52	0.20	0.32
Rata-rata±SD		0.14±0.021	0.54±0.02	0.23±0.015	0.32±0.030
CV		14.246	3.703	2.343	9.375
Pergeseran	R1	0.73	0.98	0.52	0.75
	R2	0.75	0.95	0.56	0.66
	R3	0.68	1.04	0.43	0.64

Transmitan					
Rata-rata±SD		0.72±0.036	0.99±0.045	0.523±0.035	0.683±0.058
CV		5	4.626	6.711	8.565
Pergeseran	R1	1.318	0.494	0.32	0.37
	R2	1.297	0.486	0.28	0,34
Viskositas	R3	1.295	0.487	0.22	0.38
	Rata-rata±SD	1.303±0.012	0.489±0.004	0.273±0.050	0.363±0.007
CV		0.920	0.889	18.31	1.92

E2. Efek Faktor

a. Respon pH

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon pH
F1	-1	-1	-1	5.15
FA	+1	-1	-1	5.65
FB	-1	+1	+1	5.22
FAB	+1	+1	+1	5.59

$$\text{Efek faktor A} = \frac{5.65 + 5.59}{2} - \frac{5.15 + 5.22}{2} = +0.435$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{5.22 + 5.59}{2} - \frac{5.15 + 5.65}{2} = +0.005$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{5.15 + 5.59}{2} - \frac{5.65 + 5.22}{2} = -0,065$$

b. Respon Kekuatan Transmitan

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Transmitan
F1	-1	-1	-1	99.263
FA	+1	-1	-1	99.253
FB	-1	+1	+1	99.473
FAB	+1	+1	+1	99.110

$$\text{Efek faktor A} = \frac{99.253 + 99.110}{2} - \frac{99.263 + 99.473}{2} = -0.1865$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{99.473 + 99.110}{2} - \frac{99.263 + 99.253}{2} = +0.0335$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{99.263 + 99.110}{2} - \frac{99.253 + 99.473}{2} = -0.353$$

c. Efek Faktor Viskositas

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Viskositas
F1	-1	-1	-1	3.696
FA	+1	-1	-1	3
FB	-1	+1	+1	2.110
FAB	+1	+1	+1	3.663

$$\text{Efek faktor A} = \frac{3 + 3.663}{2} - \frac{3.696 + 2.110}{2} = +0.857$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{3.696 + 3}{2} - \frac{2.110 + 3.663}{2} = -0.923$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{3.696 + 3.663}{2} - \frac{3 + 2.110}{2} = +1,1245$$

d. Efek Faktor Pergeseran pH

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon pH
F1	-1	-1	-1	0.14
FA	+1	-1	-1	0.54
FB	-1	+1	+1	0.23
FAB	+1	+1	+1	0.32

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0.54 + 0.32}{2} - \frac{0.14 + 0.23}{2} = +0.245$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0.23 + 0.32}{2} - \frac{0.14 + 0.54}{2} = -0.065$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{0.14 + 0.32}{2} - \frac{0.54 + 0.32}{2} = -0.200$$

e. Efek Faktor Pergeseran Transmitan

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Pergeseran Transmitan
F1	-1	-1	-1	0.72
FA	+1	-1	-1	0.99
FB	-1	+1	+1	0.53
FAB	+1	+1	+1	0.68

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0.99 + 0.68}{2} - \frac{0.72 + 0.53}{2} = +0.2105$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0.53 + 0.68}{2} - \frac{0.72 + 0.99}{2} = -0.2473$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{0.72 + 0.68}{2} - \frac{0.99 + 0.53}{2} = -0.059$$

f. Efek Faktor Pergeseran Viskositas

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Pergeseran Viskositas
F1	-1	-1	-1	1.30
FA	+1	-1	-1	0.49
FB	-1	+1	+1	0.27
FAB	+1	+1	+1	0.36

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0.36 + 0.49}{2} - \frac{1.30 + 0.27}{2} = -0.362$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0.23 + 0.36}{2} - \frac{1.30 + 0.49}{2} = -0,596$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{1.30 + 0.36}{2} - \frac{0.27 + 0.49}{2} = +0.45$$

Lampiran F. Hasil Uji Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen

F1. Uji Organoleptis Formula Optimum

Profil Organoleptis	Formula B
Sebelum Freeze Thaw	
Warna	Putih Kuning
Aroma	Khas Tween
Kejernihan	Jernih
Setelah Freeze Thaw	
Warna	Putih Kuning
Aroma	Khas Tween
Kejernihan	Jernih

F2. Uji pH Formula Optimum

Formula	Replikasi	Pengukuran		Selisih
		Sebelum	Sesudah	
Formula B	Sediaan			
	Replikasi 1	5.23	5.01	0.22
	Replikasi 2	5.22	5.00	0.22
	Replikasi 3	5.21	5.00	0.21

F3. Uji Transmittan Formula Optimum

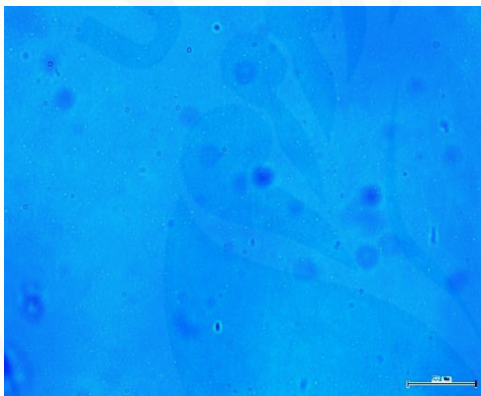
Formula	Replikasi	Pengukuran		Selisih
		Sebelum	Sesudah	
Formula B	Sediaan			
	Replikasi 1	99,468	98,949	0,519
	Replikasi 2	99,501	99,004	0,497
	Replikasi 3	99,482	98,975	0,507

F4. Uji Viskositas Formula Optimum

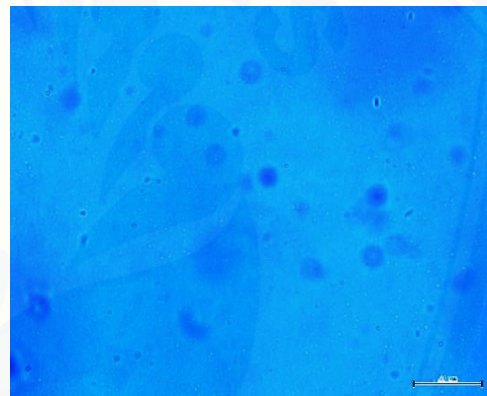
Formula	Replikasi	Pengukuran		Selisih
		Sebelum	Sesudah	
Formula B	Sediaan			
	Replikasi 1	2.115	1.834	0.281
	Replikasi 2	2.108	1.829	0.279
	Replikasi 3	2.112	1.833	0.276

F5. . Pengukuran Stabilitas Fisik

Respon	Formula B		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
Uji Stabilitas Sebelum Freeze Thaw			
Warna	Putih Kuning	Putih Kuning	Putih Kuning
pH	5.23	5.220	5.220
Transmittan (%)	99,468	99,501	99,482
Viskositas (m.Pas)	2.115	2.108	2.112
Uji stabilitas Sesudah Freeze Thaw			
Warna	Putih Kuning	Putih Kuning	Putih Kuning
pH	5.01	5.00	5.00
Transmittan (%)	98,949	99.004	98,975
Viskositas (m.Pas)	1.834	1.829	1.833

F6. Tipe Nanoemulsi Ibuprofen

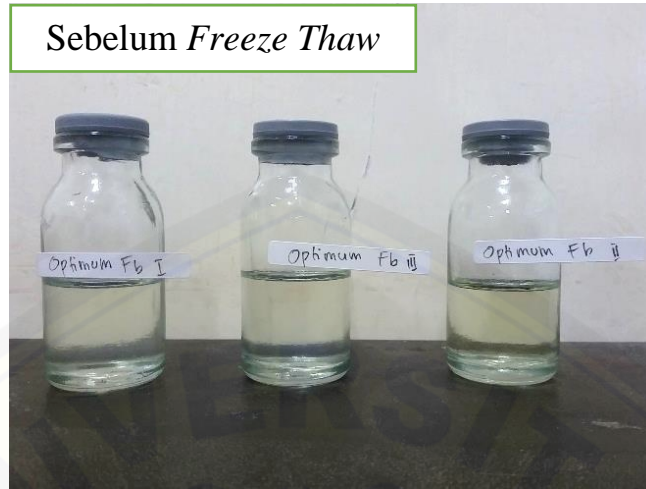
Gambar 1. Replikasi 1



Gambar 2. Replikasi 2



Gambar 3. Replikasi 3

F7. Hasil Pengamatan Organoleptis Sebelum dan Sesudah *freeze thaw*Sebelum *Freeze Thaw*Sesudah *Freeze Thaw*

Lampiran G. Design Expert 11.0**Anova for selected factorial model****Response 1: pH**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	0.5632	3	0.1877	199.35	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0.5504	1	0.5504	584.50	< 0.0001
B-Lesitin	0.0001	1	0.0001	0.0796	0.7849
AB	0.0127	1	0.0127	13.46	0.0063
Pure Error	0.0075	8	0.0009		
Cor Total	0.5707	11			

Factor coding is **Coded**.
Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 199.35 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0.0307	R²	0.9868
Mean	5.41	Adjusted R²	0.9818
C.V. %	0.5677	Predicted R²	0.9703
		Adeq Precision	27.8453

The **Predicted R²** of 0.9703 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9818; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 27.845 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0.0169
-2 Log Likelihood	-54.43
BIC	-44.49
AICc	-40.71

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	5.41	1	0.0089	5.39	5.43	
A-Tween 80	0.2142	1	0.0089	0.1937	0.2346	1.0000
B-Lesitin	0.0025	1	0.0089	-0.0179	0.0229	1.0000
AB	-0.0325	1	0.0089	-0.0529	-0.0121	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \\ &+5.41 \\ &+0.2142 A \\ &+0.0025 B \\ &-0.0325 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \\ &+4.11667 \\ &+0.446667 \text{ Tween 80} \\ &+0.304000 \text{ Lesitin} \\ &-0.104000 \text{ Tween 80} * \text{ Lesitin} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the

relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

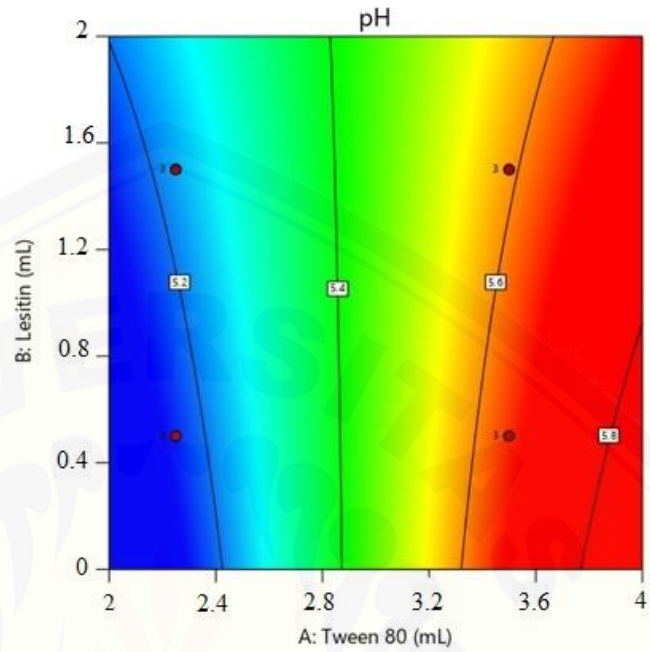
pH

● Design Points

5.14 5.67

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

pH

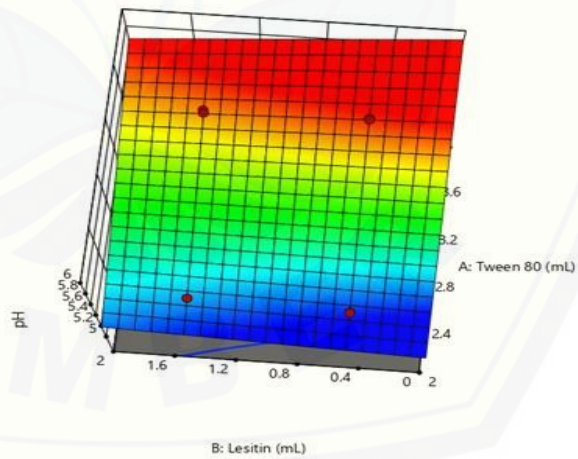
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

5.14 5.67

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Anova for selected factorial model**Response 2: Transmitan**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	0.2018	3	0.0673	6.35	0.0164 significant
A-Tween 80	0.1027	1	0.1027	9.69	0.0144
B-Lesitin	0.0037	1	0.0037	0.3470	0.5721
AB	0.0954	1	0.0954	9.01	0.0170
Pure Error	0.0847	8	0.0106		
Cor Total	0.2865	11			

Factor coding is Coded.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 6.35 implies the model is significant. There is only a 1.64% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0.1029	R²	0.7042
Mean	99.27	Adjusted R²	0.5933
C.V. %	0.1037	Predicted R²	0.3345
		Adeq Precision	6.1148

The **Predicted R²** of 0.3345 is not as close to the **Adjusted R²** of 0.5933 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. This may indicate a large block effect or a possible problem with your model and/or data. Things to consider are model reduction, response transformation, outliers, etc. All empirical models should be tested by doing confirmation runs.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 6.115 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0.1907
-2 Log Likelihood	-25.38
BIC	-15.44
AICc	-11.67

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	99.27	1	0.0297	99.21	99.34	
A-Tween 80	-0.0925	1	0.0297	-0.1610	-0.0240	1.0000
B-Lesitin	0.0175	1	0.0297	-0.0510	0.0860	1.0000
AB	-0.0892	1	0.0297	-0.1577	-0.0207	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

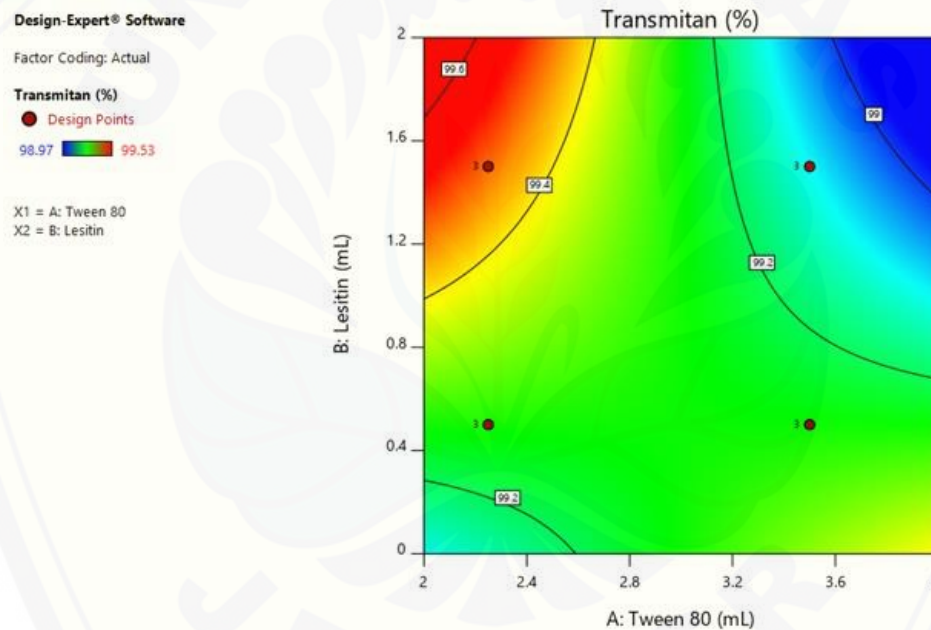
$$\begin{aligned} \text{Transmitan} = & \\ & +99.27 \\ & -0.0925 A \\ & +0.0175 B \\ & -0.0892 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Transmitan} = & \\ & +98.84433 \\ & +0.137333 \text{ Tween 80} \\ & +0.855333 \text{ Lesitin} \\ & -0.285333 \text{ Tween 80} * \text{ Lesitin} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Transmitan (%)

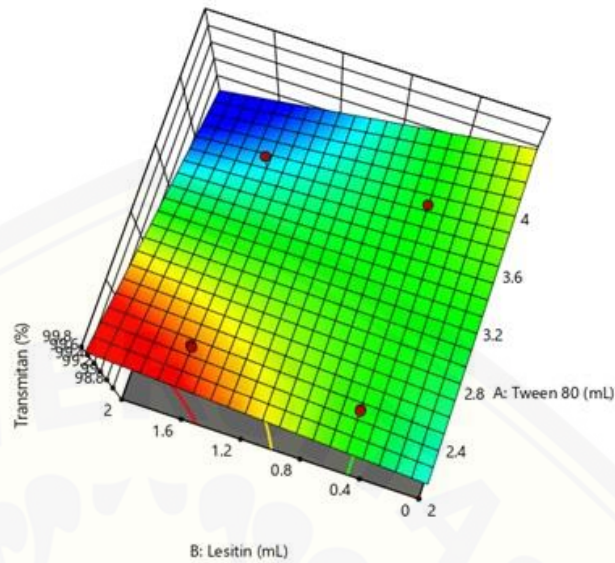
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

98.97  99.53

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Anova for selected factorial model

Response 3: Viskositas

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	5.02	3	1.67	144.05	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0.4435	1	0.4435	38.18	0.0053
B-Lesitin	0.5221	1	0.5221	44.95	0.0023
AB	4.05	1	4.05	349.03	< 0.0001
Pure Error	0.0929	8	0.0116		
Cor Total	5.11	11			

Factor coding is **Coded**.
Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 144.05 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0.1078	R²	0.9818
Mean	3.10	Adjusted R²	0.9750
C.V. %	3.48	Predicted R²	0.9591
		Adeq Precision	25.3867

The **Predicted R²** of 0.9591 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9750; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 25.387 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	3.10	1	0.0311	3.03	3.17	
A-Tween 80	0.1922	1	0.0311	0.1205	0.2640	1.0000
B-Lesitin	-0.2086	1	0.0311	-0.2803	-0.1368	1.0000
AB	0.5813	1	0.0311	0.5095	0.6530	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Viskositas} = & \\ & +3.10 \\ & +0.1922 A \\ & -0.2086 B \\ & +0.5813 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Viskositas} = & \\ & +7.98007 \\ & -1.55240 \text{ Tween } 80 \\ & -5.76467 \text{ Lesitin} \\ & +1.86000 \text{ Tween } 80 * \text{ Lesitin} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Model Comparison Statistics


PRESS	0.2091
-2 Log Likelihood	-24.28
BIC	-14.34
AICc	-10.56

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

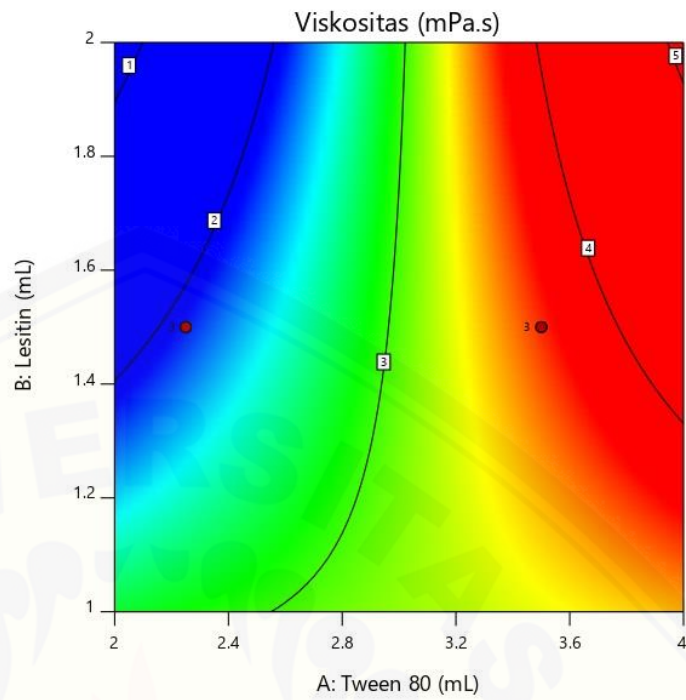
Viskositas (mPa.s)

● Design Points

2.083  3.731

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Transmitan (%)

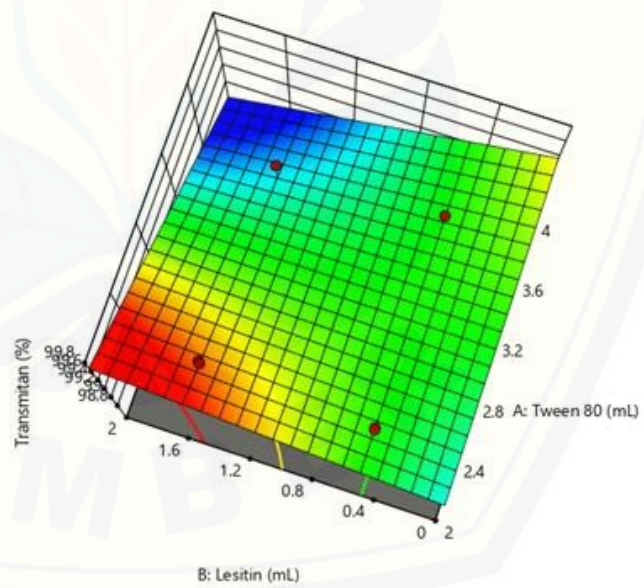
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

98.97  99.53

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Anova for selected factorial model**Response 4: Pergeseran pH**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	0.2668	3	0.0889	180.86	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0.1875	1	0.1875	381.36	< 0.0001
B-Lesitin	0.0176	1	0.0176	35.86	0.0003
AB	0.0616	1	0.0616	125.36	< 0.0001
Pure Error	0.0039	8	0.0005		
Cor Total	0.2707	11			

Factor coding is Coded.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 180.86 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0.0222	R²	0.9855
Mean	0.3050	Adjusted R²	0.9800
C.V. %	7.27	Predicted R²	0.9673
		Adeq Precision	30.7246

The **Predicted R²** of 0.9673 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9800; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 30.725 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0.0089
-2 Log Likelihood	-62.22
BIC	-52.28
AICc	-48.51

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	0.3050	1	0.0064	0.2902	0.3198	
A-Tween 80	0.1250	1	0.0064	0.1102	0.1398	1.0000
B-Lesitin	-0.0383	1	0.0064	-0.0531	-0.0236	1.0000
AB	-0.0717	1	0.0064	-0.0864	-0.0569	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran pH} = & \\ & +0.3050 \\ & +0.1250 A \\ & -0.0383 B \\ & -0.0717 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran pH} = & \\ & -0.852667 \\ & +0.429333 \text{ Tween 80} \\ & +0.582667 \text{ Lesitin} \\ & -0.229333 \text{ Tween 80} * \text{ Lesitin} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the

original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

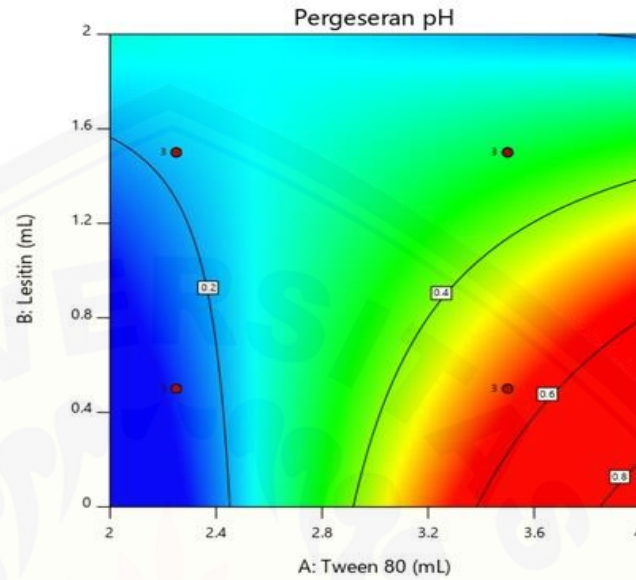
Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Pergeseran pH

● Design Points
0.13 0.56

X1 = A: Tween 80
X2 = B: Lesitin



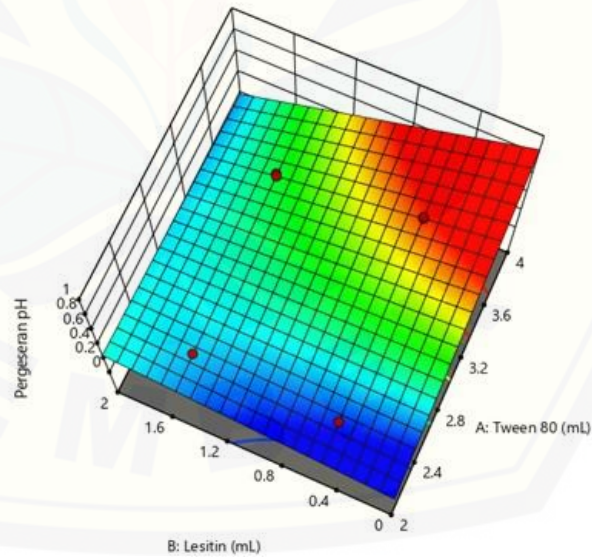
Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Pergeseran pH

● Design points above predicted value
○ Design points below predicted value
0.13 0.56

X1 = A: Tween 80
X2 = B: Lesitin



Anova for selected factorial model**Response 5: Pergeseran Transmittan**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	0.3634	3	0.1211	43.00	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0.1519	1	0.1519	53.92	< 0.0001
B-Lesitin	0.2054	1	0.2054	72.93	< 0.0001
AB	0.0061	1	0.0061	2.16	0.1801
Pure Error	0.0225	8	0.0028		
Cor Total	0.3859	11			

Factor coding is Coded.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 43.00 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0.0531	R²	0.9416
Mean	0.7242	Adjusted R²	0.9197
C.V. %	7.33	Predicted R²	0.8686
		Adeq Precision	15.8827

The **Predicted R²** of 0.8686 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9197; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 15.883 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0.0507
-2 Log Likelihood	-41.28
BIC	-31.34

AICc -27.56

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	0.7242	1	0.0153	0.6888	0.7595	
A-Tween 80	0.1125	1	0.0153	0.0772	0.1478	1.0000
B-Lesitin AB	-0.1308	1	0.0153	-0.1662	-0.0955	1.0000
	-0.0225	1	0.0153	-0.0578	0.0128	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

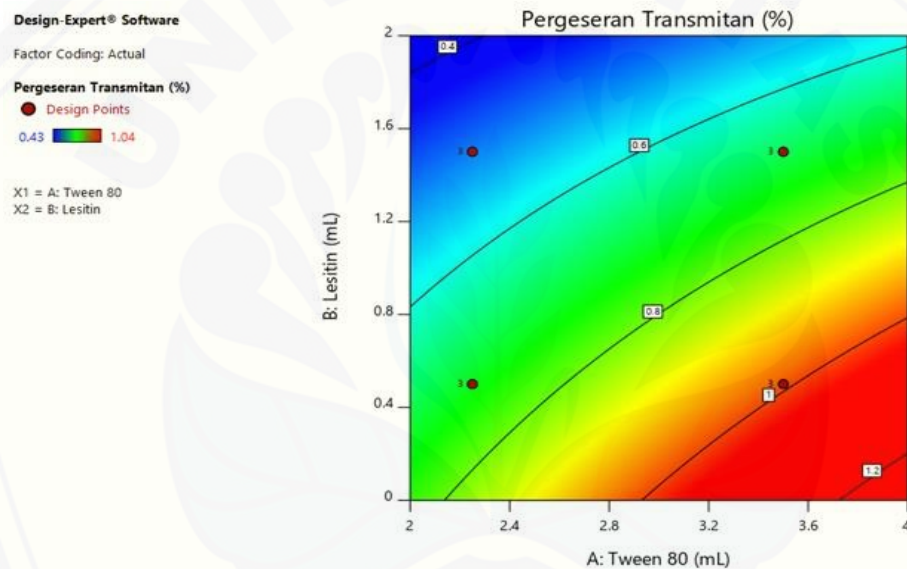
$$\begin{aligned} \text{Pergeseran Transmitan} = & \\ & +0.7242 \\ & +0.1125 A \\ & -0.1308 B \\ & -0.0225 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran Transmittan} = & \\ & +0.261333 \\ & +0.252000 \text{ Tween 80} \\ & -0.054667 \text{ Lesitin} \\ & -0.072000 \text{ Tween 80} * \text{ Lesitin} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.




Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Pergeseran Transmittan (%)

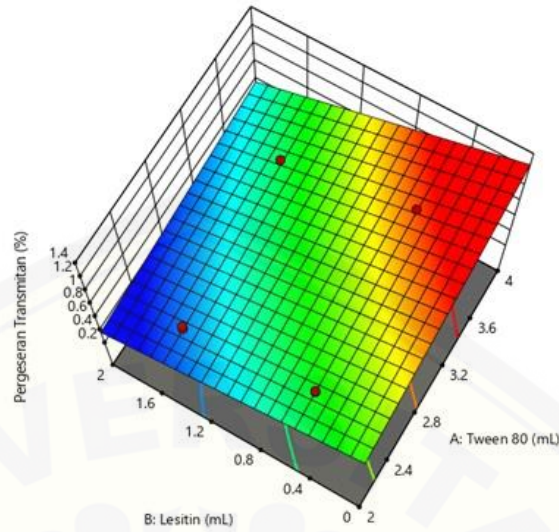
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

0.43  1.04

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Anova for selected factorial model

Response 6: Pergeseran Viskositas

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	2.00	3	0.6674	812.89	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0.3913	1	0.3913	476.64	< 0.0001
B-Lesitin	0.9948	1	0.9948	1211.63	< 0.0001
AB	0.6161	1	0.6161	750.40	< 0.0001
Pure Error	0.0066	8	0.0008		
Cor Total	2.01	11			

Factor coding is **Coded**.
Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 812.89 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	0.0287	R²	0.9967
Mean	0.6083	Adjusted R²	0.9955
C.V. %	4.71	Predicted R²	0.9926
Adeq Precision 62.2020			

The **Predicted R²** of 0.9926 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9955; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 62.202 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0.0148
-2 Log Likelihood	-56.07
BIC	-46.13
AICc	-42.36

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI		VIF
				Low	High	
Intercept	0.6083	1	0.0083	0.5892	0.6273	
A-Tween 80	-0.1806	1	0.0083	-0.1997	-0.1615	1.0000
B-Lesitin AB	-0.2879	1	0.0083	-0.3070	-0.2688	1.0000
	0.2266	1	0.0083	0.2075	0.2457	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran Viskositas} = & \\ & +0.6083 \\ & -0.1806 A \\ & -0.2879 B \\ & +0.2266 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Equation in Terms of Actual Factors Final

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran Viskositas} = & \\ & +4.09933 \\ & -1.01400 \text{ Tween 80} \\ & -2.66040 \text{ Lesitin} \\ & +0.725067 \text{ Tween 80} * \text{ Lesitin} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Design-Expert® Software

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

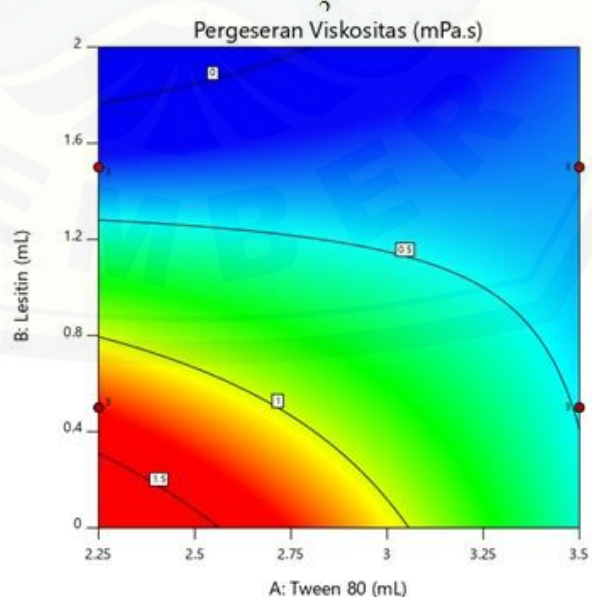
Pergeseran Viskositas (mPa.s)

● Design Points

0.219 1.318

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Lesitin



Design-Expert® Software

Design-Expert® Software

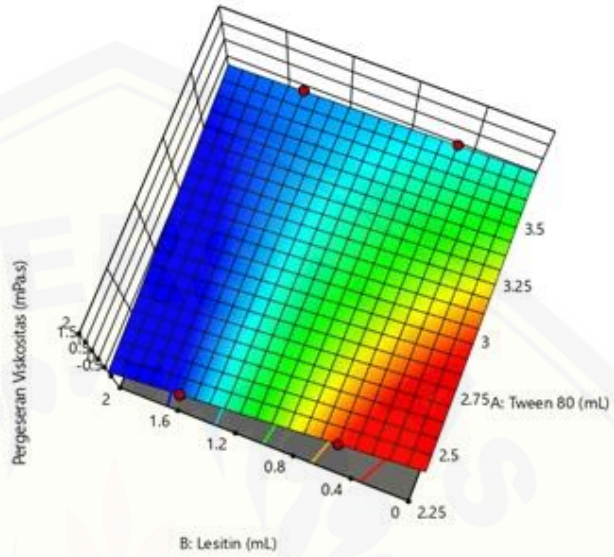
Factor Coding: Actual

Pergeseran Viskositas (mPa.s)

- Design points above predicted value
- Design points below predicted value

0.219  1.318

X1 = A: Tween 80
X2 = B: Lesitin



Overlay Plot

Design-Expert® Software

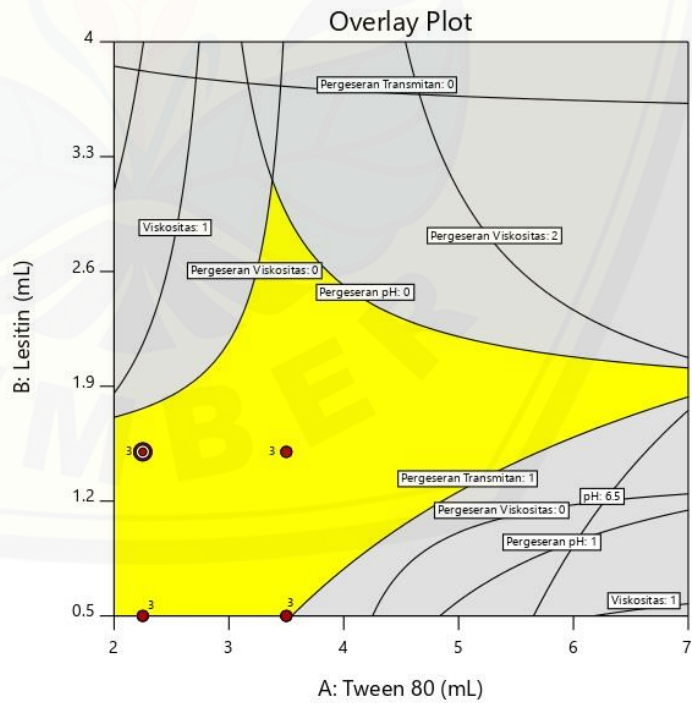
Factor Coding: Actual

Overlay Plot

- pH
- Transmitan
- Viskositas
- Pergeseran pH
- Pergeseran Transmitan
- Pergeseran Viskositas

- Design Points

X1 = A: Tween 80
X2 = B: Lesitin



Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Tween 80	is in range	2.25	3.5	1	1	3
B:Lesitin	is in range	0.5	1.5	1	1	3
pH	is in range	4.5	6.5	1	1	3
Transmitan	maximize	90	100	1	1	5
Viskositas	minimize	1	200	1	1	5
Pergeseran pH	minimize	0	1	1	1	5
Pergeseran Transmitan	minimize	0	1	1	1	5
Pergeseran Viskositas	minimize	0	2	1	1	5

Solutions

No	Tween 80	Lesitin	A	B	C	D	E	F	Desirability	
1	2.250	1.500	5.227	99.473	2.113	0.223	0.503	0.273	0.890	Selected
2	2.250	1.484	5.226	99.470	2.141	0.221	0.507	0.290	0.889	
3	2.261	1.500	5.230	99.470	2.127	0.224	0.505	0.274	0.889	
4	2.250	1.475	5.225	99.468	2.155	0.221	0.509	0.299	0.889	

Lampiran H. Sampel T-test**T-Test pH****One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pH	3	5,22400	,006928	,004000

One-Sample Test

	Test Value = 5.233					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
pH	-2,250	2	,153	-,009000	-,02621	,00821

T-Test Transmitan

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Transmitan	3	99,48933	,020502	,011837

One-Sample Test

	Test Value = 99.473					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Transmitan	1,380	2	,302	,016333	-,03460	,06726

T-Test Viskositas

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Viskositas	3	2,11167	,003512	,002028

One-Sample Test

	Test Value = 2.115					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Viskositas	-1,644	2	,242	-,003333	-,01206	,00539

T-Test Pergeseran pH

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pergeseran_pH	3	,22200	,003606	,002082

One Sample T-Test

	Test Value = 0.218				
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference

					Lower
Pergeseran_pH	1,922	2	,195	,004000	-,00496

One-Sample Test

	Test Value = 0.218
	95% Confidence Interval of the Difference
	Upper
Pergeseran_pH	,01296

T-Test Pergeseran Transmitan

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pergeseran_Transmitan	3	,51333	,004509	,002603

One-Sample Test

	Test Value = 0.503				
					95% Confidence Interval of the Difference
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower
Pergeseran_Transmitan	3,969	2	,058	,010333	-,00087

One-Sample Test

	Test Value = 0.503
	95% Confidence Interval of the Difference
	Upper
Pergeseran_Transmitan	,02153

T-Test Pergeseran Viskositas


One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pergeseran_Viskositas	3	,27867	,002517	,001453

One-Sample Test

	Test Value = 0.274					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Pergeseran_Viskositas	3,212	2	,085	,004667	-,00158	,01092

Lampiran I. Sertifikat Particle Size Analyzer

 **LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK**
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
Jl. Kalurang KM. 14,5 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 898444 ext. 3037 - Fax. (0274) 896439


SERTIFIKAT PENGUJIAN

TEST CERTIFIED Nomor: 143LPOMKVI/2019
Number
Halaman: 2 dari 2
Page

HASIL PENGUJIAN
TEST RESULT

No	Nama Sampel	Kode	Label	Parameter	Satuan	Hasil Uji*	Metode Uji
1	Sampel 1	088/C/PSA/VI/2019	L1R1	Nano partikel	nm	13,1	Dynamic light scattering menggunakan alat PSA
			L1R2			12,8	
			L1R1	Zeta Potensial	mV	-1,4	
			L1R2			-1,6	
2	Sampel 2	089/C/PSA/VI/2019	L1R1	Nano partikel	nm	12,6	
			L1R2			13,4	
			L1R1	Zeta Potensial	mV	-1,5	
			L1R2			-1,3	
3	Sampel 3	090/C/PSA/VI/2019	L1R1	Nano partikel	nm	12,5	
			L1R2			12,8	
			L1R1	Zeta Potensial	mV	-1,3	
			L1R2			-1,9	

Keterangan * :

Yogyakarta, 3 Juli 2019
Manajer Teknis

Ari Wibowo, M.Sc., Apt
NIP. 086130404

Catatan : 1. Hasil pengujian ini hanya berlaku untuk sampel yang diuji
Notes: These test result are only valid for the tested samples
2. Sertifikat ini tidak boleh diperbanyak/digandakan tanpa izin dari Manajer Teknis Laboratorium
The certificate shall not be reproduced (copied) without the written permission of the laboratory Technical Manager

HORIBA
Scientific

HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

SZ-100

089.C.PSA.VI.2019.nsz

Measurement Results

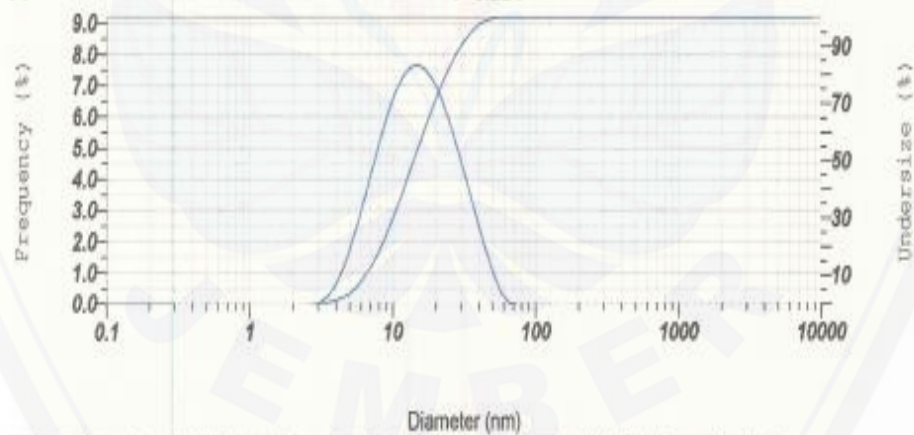
Date : Thursday, June 27, 2019 5:36:07 PM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : Sampel 2
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 24.8 °C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.899 mPa·s
 Transmission Intensity before Meas. : 15725
 Distribution Form : Standard
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 844 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	16.4 nm	9.6 nm	14.0 nm
2	--	-- nm	-- nm	-- nm
3	--	-- nm	-- nm	-- nm
Total	1.00	16.4 nm	9.6 nm	14.0 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 12.6 nm
 PI : 0.254



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	22	4.40	1.022	1.725	43	57.09	0.340	99.970	64	740.89	0.000	100.000
2	0.58	0.000	0.000	23	4.97	1.492	3.217	44	64.80	0.030	100.000	65	837.57	0.000	100.000
3	0.43	0.000	0.000	24	5.61	2.496	5.712	45	72.81	0.000	100.000	66	945.74	0.000	100.000
4	0.68	0.000	0.000	25	6.34	3.360	9.072	46	82.33	0.000	100.000	67	1068.62	0.000	100.000
5	0.86	0.000	0.000	26	7.17	4.323	13.625	47	93.02	0.000	100.000	68	1207.24	0.000	100.000
6	0.92	0.000	0.000	27	8.10	5.254	18.889	48	105.15	0.000	100.000	69	1363.67	0.000	100.000
7	0.70	0.000	0.000	28	9.15	6.302	25.620	49	118.74	0.000	100.000	70	1541.04	0.000	100.000
8	0.80	0.000	0.000	29	10.34	7.453	33.073	50	134.16	0.000	100.000	71	1741.10	0.000	100.000
9	0.90	0.000	0.000	30	11.68	7.261	40.332	51	151.20	0.000	100.000	72	1967.14	0.000	100.000
10	1.20	0.000	0.000	31	13.20	7.561	48.493	52	171.25	0.000	100.000	73	2222.31	0.000	100.000
11	1.15	0.000	0.000	32	14.91	7.638	54.131	53	193.48	0.000	100.000	74	2511.06	0.000	100.000
12	1.30	0.000	0.000	33	16.84	7.407	61.228	54	218.80	0.000	100.000	75	2837.09	0.000	100.000
13	1.47	0.000	0.000	34	19.03	7.151	68.779	55	248.28	0.000	100.000	76	3206.35	0.000	100.000
14	1.66	0.000	0.000	35	21.60	6.826	76.407	56	279.04	0.000	100.000	77	3614.48	0.000	100.000
15	1.67	0.000	0.000	36	24.29	5.980	81.267	57	312.27	0.000	100.000	78	4061.63	0.000	100.000
16	2.11	0.000	0.000	37	27.48	5.184	88.591	58	350.20	0.000	100.000	79	4622.81	0.000	100.000
17	2.39	0.000	0.000	38	31.01	4.336	90.697	59	403.44	0.000	100.000	80	5222.96	0.000	100.000
18	2.70	0.000	0.000	39	35.03	3.484	94.341	60	484.69	0.000	100.000	81	5867.02	0.000	100.000
19	3.05	0.014	0.014	40	39.69	2.672	96.913	61	573.71	0.000	100.000	82	6661.10	0.000	100.000
20	3.45	0.177	0.191	41	44.72	1.727	98.640	62	680.41	0.000	100.000	83	7592.85	0.000	100.000
21	3.89	0.913	0.703	42	50.83	0.987	99.627	63	805.70	0.000	100.000	84	8670.69	0.000	100.000



HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

SZ-100

089.C.PSA.VI.2019 R2.nsz

Measurement Results

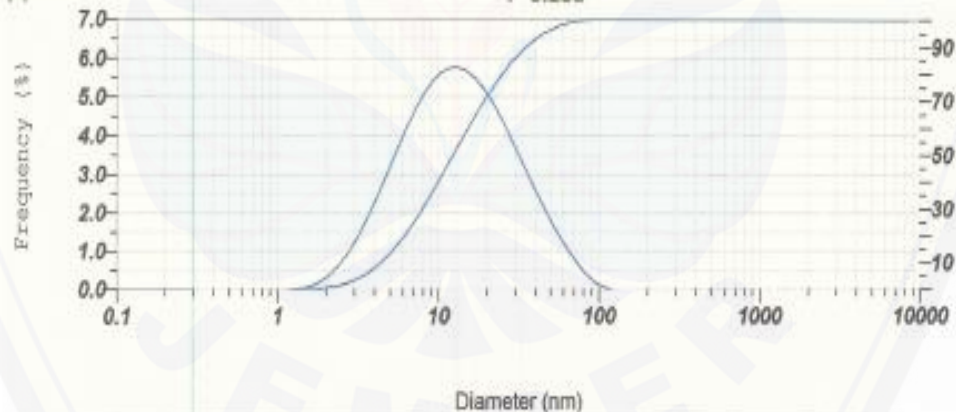
Date : Thursday, June 27, 2019 5:34:34 PM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : Sampel 2
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 24.9 °C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.897 mPa·s
 Transmission Intensity before Meas. : 15725
 Distribution Form : Standard
 Distribution Form(Dispersity) : Monodisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 903 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	15.8 nm	14.0 nm	12.4 nm
2	--	-- nm	-- nm	-- nm
3	--	-- nm	-- nm	-- nm
Total	1.00	15.8 nm	14.0 nm	12.4 nm

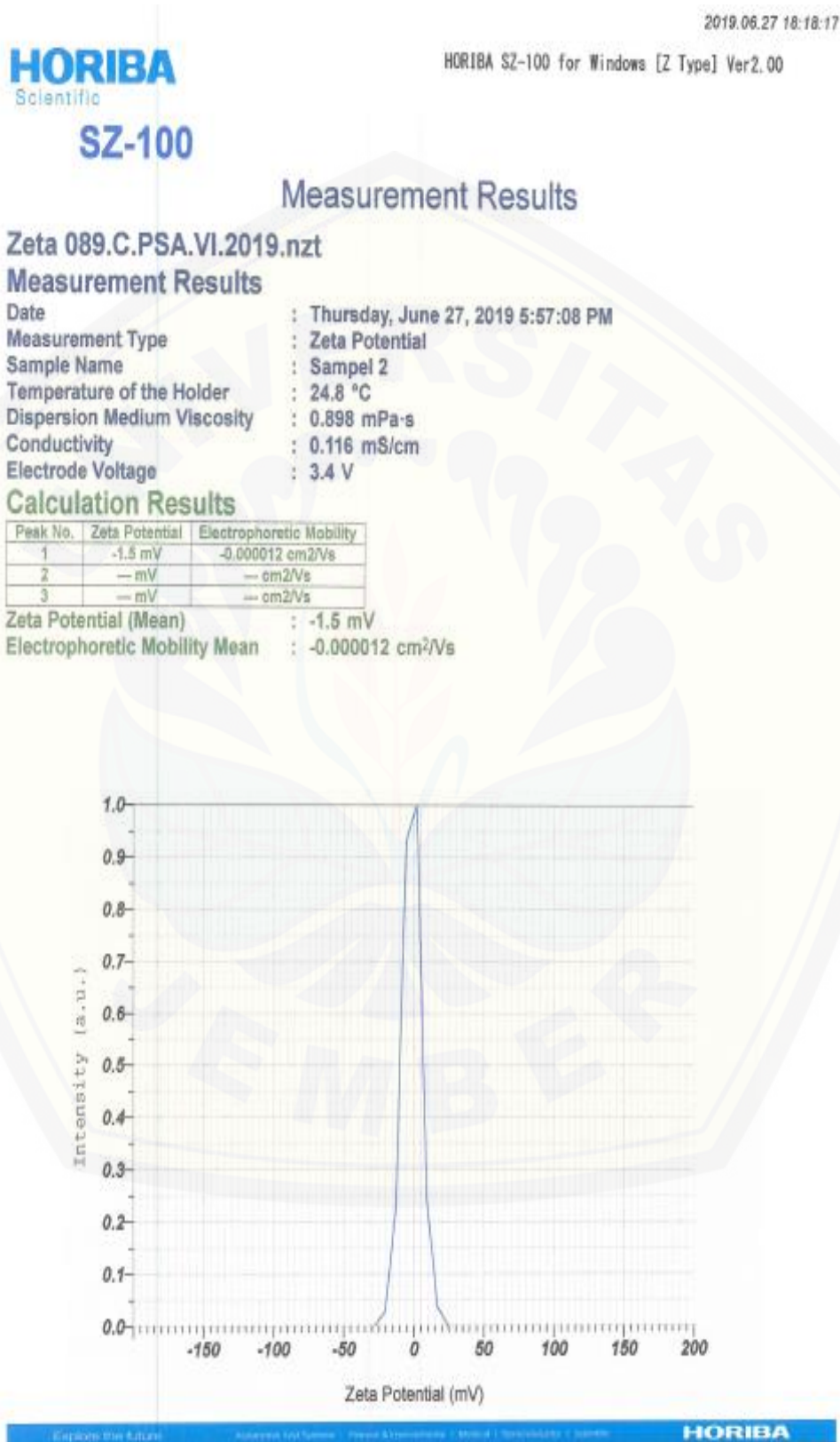
Cumulant Operations

Z-Average : 13.4 nm
 PI : 0.208



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	22	4.40	2.855	9.037	43	57.00	1.384	97.881	84	740.80	0.000	99.997
2	0.38	0.000	0.000	23	4.97	3.181	12.118	44	64.50	1.003	98.885	85	837.07	0.000	99.997
3	0.43	0.000	0.000	24	5.61	3.709	15.827	45	73.87	0.883	99.768	86	945.74	0.000	99.997
4	0.49	0.000	0.000	25	6.34	4.316	20.143	46	85.35	0.408	99.758	87	1068.52	0.000	99.997
5	0.55	0.000	0.000	26	7.17	4.980	25.123	47	99.00	0.191	99.947	88	1207.24	0.000	99.997
6	0.62	0.000	0.000	27	8.10	5.680	30.803	48	109.70	0.050	99.997	89	1363.87	0.000	99.997
7	0.70	0.000	0.000	28	9.15	6.388	36.201	49	118.74	0.000	99.997	90	1541.04	0.000	99.997
8	0.80	0.000	0.000	29	10.34	7.022	41.823	50	134.16	0.000	99.997	91	1741.10	0.000	99.997
9	0.90	0.000	0.000	30	11.66	7.742	47.585	51	151.57	0.000	99.997	92	1967.14	0.000	99.997
10	1.02	0.000	0.000	31	13.20	8.524	53.301	52	171.25	0.000	99.997	93	2222.51	0.000	99.997
11	1.15	0.000	0.000	32	14.91	9.366	59.667	53	193.48	0.000	99.997	94	2511.06	0.000	99.997
12	1.30	0.000	0.000	33	16.84	9.480	66.467	54	219.80	0.000	99.997	95	2837.04	0.000	99.997
13	1.47	0.025	0.025	34	19.03	9.675	73.498	55	249.98	0.000	99.997	96	3202.50	0.000	99.997
14	1.66	0.060	0.115	35	21.50	9.868	80.941	56	279.04	0.000	99.997	97	3602.40	0.000	99.997
15	1.87	0.126	0.220	36	24.26	9.468	89.000	57	318.27	0.000	99.997	98	4041.63	0.000	99.997
16	2.11	0.275	0.495	37	27.45	8.051	97.040	58	368.20	0.000	99.997	99	4527.81	0.000	99.997
17	2.39	0.606	1.301	38	31.07	5.571	102.611	59	422.44	0.000	99.997	100	5057.96	0.000	99.997
18	2.70	0.900	2.201	39	35.03	3.100	106.713	60	484.68	0.000	99.997	101	5627.02	0.000	99.997
19	3.05	1.260	3.460	40	39.38	1.697	109.280	61	513.71	0.000	99.997	102	6242.10	0.000	99.997
20	3.45	1.677	5.137	41	44.22	1.197	110.037	62	540.41	0.000	99.997	103	6902.85	0.000	99.997
21	3.89	2.146	7.283	42	49.52	1.780	109.297	63	625.76	0.000	99.997	104	7610.98	0.000	100.000

Lampiran J. Zeta potensial



2019.06.27 18:19

HORIBA
Scientific

HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

SZ-100**Measurement Results**

Zeta 089.C.PSA.VI.2019 R2.nzt

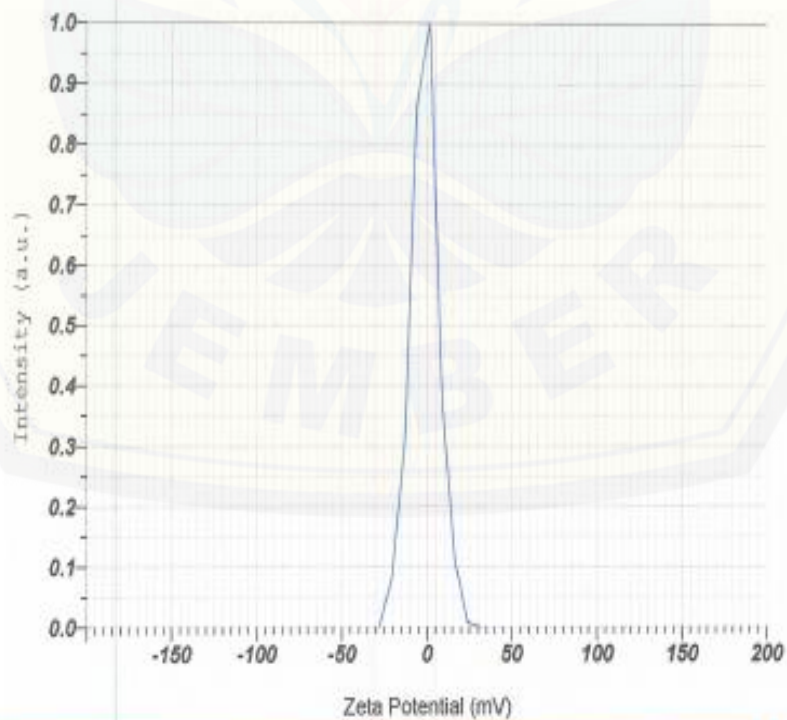
Measurement Results

Date : Thursday, June 27, 2019 5:58:27 PM
Measurement Type : Zeta Potential
Sample Name : Sampel 2
Temperature of the Holder : 24.9 °C
Dispersion Medium Viscosity : 0.897 mPa·s
Conductivity : 0.116 mS/cm
Electrode Voltage : 3.4 V

Calculation Results


Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-1.3 mV	-0.000010 cm ² /Vs
2	-- mV	-- cm ² /Vs
3	-- mV	-- cm ² /Vs

Zeta Potential (Mean) : -1.3 mV

Electrophoretic Mobility Mean : -0.000010 cm²/Vs

HORIBA

Lampiran K. Sertifikat Bahan Aktif



IOL CHEMICALS AND PHARMACEUTICALS LIMITED

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : **IBUPROFEN Ph.Eur** Batch No. : 4001/1201/18/A-0121M
 Date of Mfg : Mar. - 2018 Date of Analysis : 19/03/2018
 Date of Expiry : Feb. - 2023 A.R No. : 4001/1151/0318/A-0121M/2006
 Drug Lic No. : 1689-OSP Batch Qty : 1000 Kg
 Dispatch Qty : 1000 Kg Packing : 40 X 25 Kg

Sr. No	TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
1	Appearance	White or almost White Crystalline Powder or Colourless Crystals	White crystalline powder.
2	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in Acetone, Methanol, and Methylene chloride. It dissolves in dilute solution of alkali hydroxide and carbonate	Complies
3	Identification 1 st Identification A,C 2 nd Identification A,B,D	A) Melting Point 75-78°C B) By UV Exhibits 2 absorption maxima, at 264 nm and 272 nm. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 264 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.20 to 1.30. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 272 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.00 to 1.10. C) By IR The infra-red absorbance spectrum obtained from the sample should be concordant with spectrum obtained from the standard. D) By TLC The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, color and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.	76°C Omitted as per pharmacopoeia Complies. Omitted as per pharmacopoeia

Page 1/2


 PT. MEGASETIA AGUNG KIMIA

17/18
7

Head Office : 85, Industrial Area 'A', Luthiana. 141 003 (Pb.) India CIN - L24116PB1986PLC007030
 Head Office: Trident Complex, Rejot Road, Remala - 149 101 (Pb.) Indonesia

Lampiran L. Dokumentasi Uji**L1. Uji pH****L2. Uji Transmittan****L3. Uji Bobot Jenis**

L4. Uji Viskositas



L5. Uji Tipe Nanoemulsi

